Dott. GIUSEPPE TROPEANO
INCARICATO DEGLI STUDII SULLA MALARIA

La Clinica della Malaria nel Mezzogiorno d'Italia

NAPOLI
LIBRERIA DETKEN & ROCHOLL
Piazza Plebiscito — Palazzo Prefettura
1908

Dott. GIUSEPPE TROPEANO

Incaricato degli studii sulla Malaria

La Clinica della Malaria

NEL

Mezzogiorno d'Italia

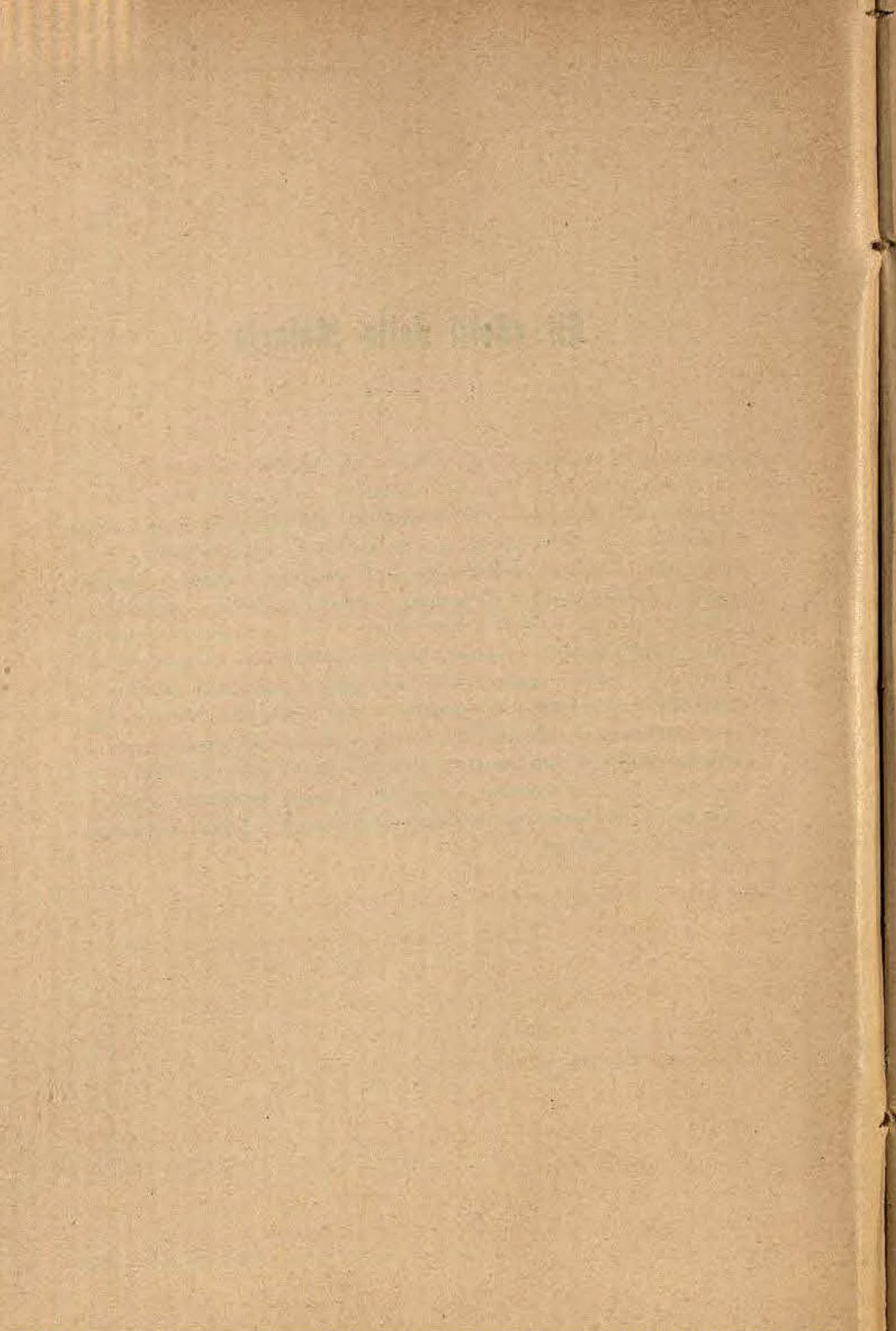
NAPOLI

LIBRERIA DETKEN & ROCHOLL

Piazza Plebiscito — Palazzo Prefettura

1909

Gli effetti della Malaria

SOMMARIO: La clinica della malaria nel Mezzogiorno: Incubazione — Classificazione delle forme cliniche: Sydenham, Golgi, Mannaberg, Laveran, Marchiafava e Bignami — Un paragrafo di clinica generale — La quartana e la terzana: le estivo-autunnali e le perniciose, nelle provincie meridionali — Dati clinici ed epidemiologici — Il sangue dei malarici — Emoglobinuria — Malaria cronica — I portatori di malaria (Gosio) — Anemia e cachessia: successioni morbose e complicanze—Cenni di anatomia patologica—Effetti sociali: Malaria e degenerazioni antropologiche — Emigrazione, analfabetismo — Danni economici — Organizzazioni economiche e politiche — Il latifondo, l'agricoltura e le industrie — Dati demografici: Natalità in rapporto all'infezione — Mortalità infantile — Morbilità e mortalità per malaria in genere—I 3600 morti di malaria in Italia nell'anno 1907 ! Le statistiche — Celli, la profilassi, il chinino e i morti per Malaria — Selezione darwiniana ; degenerazione di razza — Problema di scienza , di economia, di morale, di politica.

La Clinica della Malaria nel Mezzogiorno.

Iniziando la nostra rassegna su la Clinica della malaria nel Mezzogiorno, osserviamo subito come, nel Mezzogiorno soltanto possano studiarsi davvero tutte le manifestazioni più varie, più rare, più bizzarre e più complesse, acute e croniche, dell' infezione malarica, che, pur così comune, presenta difficoltà enormi nella diagnostica, date appunto le sue poliedriche fisionomie morbose, nelle quali essa può presentarsi.

È facile comprendere come, non sia nelle mie intenzioni tratteggiare la Clinica della malaria in genere; ciò che sarebbe un lavoro assolutamente inutile ed inopportuno, data la competenza dei sanitarii in questa materia e la ricchezza dei trattati su tale argomento. Seguendo l'usato indirizzo di ricerche specifiche pel Mezzogiorno, coordinerò solamente le forme cliniche della malaria e le sue complicazioni e le sue successioni e i suoi effetti sociali, così come si presentano alla osservazione di tutti i giorni e come risultano da quelle pubblicazioni specifiche sulle diverse zone e sulle diverse provincie.

Risalterà così ben chiaro il quadro di ciò che realmente sia la malaria nel Mezzogiorno.

Intendo, che, per alcuni, un tal capitolo sulla malaria potrebbe recare la comune testata di *Epidemiologia della malaria nel*

Mezzogiorno; ma vi è che non possiamo restare sulle lineo seguite, finora, dagli studiosi. Vi è che, fedoli allo nostre convinzioni, dobbiamo trovarci sempre sul campo dell'osservazione pratica, sulla palestra della vita, alla stregua della società, e, senza trascurare i debiti confronti con le altre regioni colpite da questo morbo e senza perdere di vista le norme comuni di patologia e di clinica, vogliamo presentare questi effetti della malaria così come effettivamente dilaniano le nostre popolazioni. Vi è che, deve ben risaltare, da tale esposizione, tutta l'immensità di questo flagello di fronte alle nostre provincie.

Non saranno, dunque, cenni di clinica medica soltanto, quelli che noi faremo; ma dati demografici ed empidemiologici, note di patologia, tratti di clinica sociale. Un grande contributo a questo capitolo lo dànno i nostri appunti di cinque anni di osservazioni cliniche nel Mezzogiorno; appunti consacrati nei tacquini, che ci hanno costantemente accompagnati — prima in Calabria, in forma privata, da tre anni in Puglia, in forma ufficiale — e che sono appunti di osservazioni dirette e di comunicazioni di sanitarii. Coll'aggiunta di quanto troviamo scritto in monografie ed in relazioni, pensiamo di dare un concetto, relativamente esatto, di questo interessante capitolo della malaria meridionale.

Incubazione.

Premettiamo poche note sull' incubazione della malaria, così come viene comunemente intesa e realmente osservata tra le nostre popolazioni, intensamente malariche.

È noto come, sulla durata dell' incubazione nell' infezione malarica, vi siano le opinioni più discordi, categoricamente sostenuto da osservazioni pratiche e da esperimenti di laboratorio. In complesso, a questo classico periodo, limitato dal momento della penetrazione dei parassiti nel nostro organismo al momento dello sviluppo della malattia, viene concessa un' elasticità di tempo variabile tra le poche ore, i molti giorni, i varii mesi ed anni!

L' opinione di Salisbury ed Hertz, che l'infezione possa mani-

festarsi poche ore dopo l' ingresso dell' agente patogeno — per quanto urti contro il ciclo di vita dei parassiti malarici e contro i noti esperimenti praticati dalla Scuola romana — pure trova fautori ostinati in moltissimi medici delle nostre zone malariche. I quali espongono eclatanti casi d'infezione con un movimento di personale avvenuto dalla sera al mattino. Casi d' infezione contratta in una semplice traversata; per es., tra S. Eufemia e Napoli, tra Reggio e Cotrone, etc. Casi d'infezione immediatamente seguita ad un forte scirocco (Cutro), ad una qualunque invasione di zanzare (Catanzaro Marina); epidemie scoppiate un giorno dopo una pioggia estiva (Squillace), etc. etc.

Ma questa opinione, che non cozza con la Etiologia della malaria, nel nostro Mezzogiorno appunto trova una completa disdetta, in una semplicissima constatazione di fatto: i meridionali che si muovono nel Mezzogiorno, da una zona, così detta immune di malaria, ad una zona ufficialmente infetta, se colpiti fulmineamente da malaria, non possono proprio essi sostenere la fulminea incubazione della malaria. Essi spessissimo vivono nella malaria — tenuto conto che tutto il Mezzogiorno è un' immensa, grave zona malarica, non delimitabile da limiti e decreti! — e non lo sanno, perchè non vi sono decreti e perchè certe abitudini paesane vogliono che in certi paesi malaria non vi sia! Gli abitanti, intanto, contraggono la malaria, che esplode a distanza di giorni, col cambiamento di residenza e con uno strapazzo da tale movimento richiesto. Per i non meridionali, che contrarrebbero la malaria appena giunti in una zona malarica, è specialmente richiesto — come, del resto, in tutti i casi — un esame scrupoloso del sangue, che riaffermi una diagnosi, spesso voluta dal paziente di... febbre reumatica o viscerale (a tutti capita che un cambiamento di vittitazione, di aria, determini una febbrotta, che non è malarica!) paziente impiegato, paziente settentrionale, giustamente ribelle al mezzogiorno ed alle cose meridionali (la malaria fra le cose prime!); diagnosi che spesso potrebbe rialzare di qualche decimo la temperatura economica di una famiglia; diagnosi che i medici nostri, in buona fede, a furia di vivere nella ma-

laria o tra i malarici, concedono all'ospite, spesso solo per debito di ospitalità!

Ma si è finito, intanto, col creare un'opinione generale tra noi, che la malaria possa essere contratta in un istante; in ogni sua malefica esplicazione! Opinione che, per necessità, esige una spiegazione psicologica ed economica, termini poco calzanti tra le dighe della scienza medica, ma che spesso possono essi solo spiegare un'infinità di errori sui quali si va reggendo, per virtù degli esercenti, tutta quanta la scienza medica, che, in fin fine, appunto perciò, finisce coll'essere niente altro che... un'opinione non dimostrata e non dimostrabile!..

Per dare un giudizio esatto sulla durata dell'incubazione nell'infezione malarica, è necessario, adunque, tener conto di quei casi soltanto, nei quali l'epoca e la durata del soggiorno in un luogo malarico possano stabilirsi con precisione.

E questi veramente nel Mezzogiorno sono i casi molto comuni; ed abbiano addirittura, ogni anno, delle dimostrazioni collettive, che riaffermano la durata dell'incubazione fra i 6 e 20 giorni.

Le numerose compagnie di mietitori, che dai paesi del subappennino, quelli che veramente conservano una certa sanità di ambiente, nei mesi di giugno e luglio, emigrano per una quindicina di giorni o per un mese sulle pianure malariche, e che, tornando ai loro abitati vengono immantinenti colpiti dalle febbri malariche, danno essi appunto, in tutti gli anni, le dimostrazioni più chiare della incubazione della malaria.

I lavoratori della terra di Bari, che si riversano nall'agro foggiano, negli anni di epidemia contraggono abitualmente la malaria dopo dieci, quindici, venti giorni di permanenza sul nuovo posto di lavoro.

Dopo una settimana o una decade, di una notte di permanenza in campagna malarica, migliaia di persone contraggono la malaria. E sono dati la cui citazione si rende per fino inutile; dati che ci è capitato di osservare a centinaia nel corso di questi nostri anni di studio.

I calabresi del subappennino, quando pernottano — anche una

volta sola — di estate, nelle pianure del Cotronese o in quelle di S. Eufemia, si preparano, ad avere la malaria, a breve scadenza, ma non accade realmente mai, ch' essi siano fulmineamente colpiti, nella stessa giornata in cui essi si posano nella zona malarica.

Mi è capitato di sentire, anche da sanitari, descrivere numerosi casi di malaria ad incubazione di pochissime ore. Mi è capitato di raccogliere personalmente la storia clinica di alcuni individui febbricitanti di malaria, che avrebbero contratta, nella notte precedente, nelle primissime ore del mattino di una stessa giornata! Ma la buona storia clinica, ricavata da un interrogatorio minuzioso e malizioso, ha presto rivelato la involontaria menzogna dei miei penitenti! I casi di malaria ad incubazione di poche ore, vanno fatalmente confusi appunto, con i casi di malaria ad incubazione di molti giorni, perchè moltissime circostanze di tempo, di luogo e di movimento vanno facilmente dimenticate.

Un signore (S. N. da Napoli) che avea tanto tempo dimorato a Paola, senza contrarre la malaria, recatosi a Napoli sano, vive per un mese sano; ma dopo un mese, passa una notte a Foggia e nel giorno seguente, di ritorno a Napoli, viene colpito da febbre realmente malarica. La povera città di Foggia avrebbe cubato in una notte la malaria! Il signore avrebbe voluto dimenticare la lunga dimora di Paola — città malarica quanto Foggia — ma solamente questa volta, colpevole di fronte alla salute sua.

E così anche il signor R. B., calabrese, avrebbe voluto, in primo tempo, addimostrare la rapidissima incubazione della sua malaria — avvenuta con una traversata notturna Catanzaro-Metaponto, quando non più in là di venti giorni dietro, avea, per tre volte di seguito rifatto quella stessa traversata, perdendo coincidenza di treni, e pernottando proprio a Metaponto!

Un caso simpatico è il seguente: La signora I. R. di Brindisi, è una massaia di casa, residente da tempo in un comune della provincia di Bari, dove non vi è malaria. Ella ha una sorella maritata ad un capo-stazione di una stazione ferroviaria eminente-

mente malarica. In una giornata di giugno si reca a visitare la sorella; vi pernotta una volta nella stazione; tornata nel suo paese, il giorno seguente, ha forte febbre. Pratico l' esame del sangue, che mi fa riscontrare i parassiti di terzana. Vi è tumore splenico! Ma chi ha potuto convincere la famiglia dell'inferma ed il medico del luogo, che la signora non ha propriamente contratto la malaria nel giorno scorso? Il medico spiega il tumore splenico con un' antica infezione viscerale..... di nessuna entità. Spiega la presenza dei parassiti con un'incubazione fulminea!

Da una buona storia clinica risulta che nello scorso autunno la signora avea dimorato alla stazione una settimana circa, in occasione del parto della sorella!

Non cito altri casi. Ma evidentemente, negando l'incubazione di poche ore, entro ad ammettere, invece, l'incubazione di mesi, quella incubazione che assai spesso dà occasione alla credenza della prima incubazione. È noto come Bloxall, Hertz, Hernberg, Thayer, e Mannaberg, Marchiafava e Bignami ammettono appunto questa lunghissima incubazione. Essa va evidentemente spiegata così: o i parassiti inoculati si annidano inerti nella milza o nel midollo delle ossa, per divenire attivi, dopo l'azione di una causa occasionale; o i parassiti si moltiplicano, ma in così piccola proporzione, da dare un' infezione febbrile che guarisce spontaneamente; di guisa che, le prime e tarde manifestazioni febbrili, non sono che semplici recidive. E vi è anche, a sostegno di ciò, il fatto, comunissimo tra noi, del succedersi di cicli parassitari, senza che si verifichino accessi febbrili, ed il fatto delle anemie con tumore splenico, in individui dimoranti in luoghi malarici, e che dicono di non aver mai avuto accessi febbrili. Infine, vi è di sicuro che, la durata dell' incubazione può variare secondo il momento della stagione malarica e varia secondo le condizioni individuali e secondo che entrino in azione alcune cause occasionali, come i raffreddamenti del corpo, i disordini dietetici, l'eccesso di lavoro, ecc. Nel Tavoliere delle Puglie ed anche nelle provincie di Catanzaro e Cosenza, i Padroni delle masserie, che pure dimorano e spesso dormono in campagna, insieme con i guar-

diani ed i bifolchi, ma in diversissime — ben inteso — condizioni di alimentazione, abitazione, lavoro etc. o non contraggono affatto la malaria o contraggono forme lievi ed a lungo andare di tempo. I guardiani, i bifolchi, i coloni, invece, affrettano l'incubazione dei parassiti, i quali danno esplosioni di accessi febbrili a breve scadenza, e cioè, al primo raffreddamento, allo strapazzo che non manca, alla debilitazione organica che si avanza col soverchio lavoro o con la cattiva alimentazione, sotto l'infuriare delle prime intemperie atmosferiche.

L' infezione sperimentale è quella, infine, che può dare dati veramente esatti dell' incubazione malarica. Essa, praticata, con brillanti risultati, da Bignami, Bastianelli, Mannaberg, Gerhardt, Gualdi, Antolisei etc. non riguarda l'indole della nostra esposizione, improntata ad osservazioni personali della nostra ragione, dove, qualunque medico pratico, con osservazioni accurate e serene può trovare centinaia di affermazioni ai postulati scientifici, incisi dall' autorità scientifica dei migliori malariologi.

Ma bisogna certamente concludere — tenuto conto delle infinite circostanze che involgono il problema dell'incubazione — che, per quanto numerosi siano i casi di malaria osservabili da qualunque studioso, con quel rigore che richiede appunto tale problema — non è sinceramente esso definitivamente risoluto e che, quindi, il periodo dell' incubazione dell' infezione malarica, non è possibile ancora matematicamente precisare.

Classifiche delle forme cliniche.

Nel riguardare le forme cliniche della malaria nel Mezzogiorno, è utile rivedere le classifiche che di queste forme cliniche vengono comunemente fatte, per vedere, innanzi tutto, quale di esse sia più rispondente al modo come l'infezione si manifesta — in tutte le sue molteplici esplicazioni — nelle nostre provincie. Come sarà parimenti indispensabile, far precedere tutte le nostre considerazioni cliniche, demografiche e sociali, da un rapido cenno

di clinica generale dell'infeziono, per avere così un vicino e chiaro termine di confronto.

Di classifiche delle febbri malariche se ne sono fatte numerose, in ogni tempo. Ma le ultime, fondate sulla vera etiologia dell'infezione, sono quelle che devono avere valore.

È noto come lo studio parassitologico, conducendo a distinguere le varie specie di parassiti malarici, abbia condotto a distinguere le varie specie di febbri malariche, determinando un inconfutabile nesso — provato dalla clinica e dall'epidemiologia — tra questi fatti scientifici.

È noto, parimenti, come le febbri, prodotte da parassiti differenti, siano—secondo le ultime ricerche e secondo la maggioranza degli Autori, specialmente italiani—*la quartana, la terzana* e le *febbri estivo-autunnali* e che « le divergenze stanno solo nel modo vario con cui viene suddiviso il gruppo delle febbri estivo-autunnali, o nella denominazione scelta per questo terzo gruppo (febbri irregolari, febbri date dall'ematozoo falciforme, febbri date dall' *haemamoeba praecox* e dalla *Laverania malariae*, ecc.) denominazione varia, che rispecchia il vario concetto degli Autori, su queste febbri che sono, tra tutte, le più complesse e le più difficili a comprendere » (Marchiafava e Bignami).

Appunto il gruppo delle febbri estivo-autunnali, diciamo subito, trova nel Mezzogiorno d'Italia il suo sterminato campo di esplicazione (i dati epidemiologici dovunque pubblicati e la generale convinzione scientifica, pria di tutto, parlano assai chiaramente) onde, può facilmente intendersi quanta importanza debba avere un qualunque contributo a tale capitolo della Patologia della malaria, dove è veramente racchiusa tutta quanta la gravità dell'infezione.

Le febbri estivo-autunnali, per altro, *febbri gravi*, — per contrapporle alle febbri, quartana e terzana, dette *febbri lievi* — per essere le più diffuse nel Mezzogiorno, e nel Mezzogiorno più diffuse che in tutto il mondo, sono quelle che, da sole, determinano l'incommensurabile disastro fisico, economico e sociale tra

le nostre popolazioni. Anche i parassiti della malaria, evidentemente, per eventi di storia, per condizioni telluriche ed atmosferiche, per condizioni sociali ecc., anch'essi appunto, sono più feroci, più imperdonabili contro questa regione.

Anche perchè, oltre a dare manifestazioni per sè stesse molto gravi — si sa, infatti, come tutte le perniciose appartengono a questo gruppo — ; oltre a dare complicanze, successioni morbose, degenerazioni — di ogni genere — gravissime, si nascondono perfino in forme cliniche inesplicabili, problematiche, inguaribili !

È vero anche che, molte fra le febbri di questo gruppo non sono affatto gravi e possono decorrere a lungo, senza divenir mai minacciose per la vita degl' infermi ; è vero, ancora, che si possono vedere queste febbri, anche non curate, attenuarsi e guarire spontaneamente, ma tenuto conto che il solo parassita che può dare febbri perniciose è quello delle febbri estivo-autunnali, poichè le perniciose non hanno — come pure Grassi e Feletti hanno pensato dimostrare — un parassita proprio; la denominazione di febbri gravi a questo gruppo detto delle estivo-autunnali, resta dolorosamente inconfutabile.

E ben detto, delle *febbri estivo-autunnali*, in ordine all'epoca nella quale esse febbri prevalentemente infieriscono. Il battesimo avuto da questo gruppo dagli osservatori della campagna romana trova completa affermazione nel Mezzogiorno d'Italia.

Infatti, la quartana e la terzana, che sono dette anche, oltre che febbri lievi, febbri invernali e primaverili, perchè in molti paesi di malaria predominano nella primavera e nell' inverno, si verificano in molti altri paesi in tutte le stagioni dell'anno, specie nelle zone di malaria grave ; le estivo-autunnali, invece, sono infallibilmente nel Mezzogiorno le febbri dell' estate e dell' autunno, quantunque capiti di riscontrare qualche raro caso anche nelle altre stagioni.

Come nella campagna romana, nelle nostre provincie, tra la fine della primavera e il principio dell' estate avviene un profondo mutamento nel tipo clinico delle febbri. Mentre nel mese di aprile e maggio e buona parte di giugno, dominano le terzane comuni,

alla fine di giugno e nei primi giorni di luglio si cominciano a vedere appunto i primi casi della terzana grave: la terzana estivo-autunnale. Cominciano così a predominare spaventevolmente in tutta l'estate e nell'autunno. Dal novembre poi, cominciano a scarseggiare i casi d'infezione primitiva, mentre sono frequenti le recidive dello stesso tipo. Indi, a poco a poco, l'infezione estivo-autunnale cede il posto alle altre specie di malaria. Rarissimi casi, nell'inverno inoltrato, di febbri estivo-autunnali.

Questi rapporti tra febbri speciali e speciali ragioni hanno, fin dall'antichità (Gydenham), costituito un criterio per la suddivisione delle febbri, criterio che a noi sembra resti il più esatto, quantunque non siano mancate altre classifiche, come quella del Golgi, corretta dagli stessi Marchiafava e Bignami, e basata sulla sede di sviluppo dei parassiti (sangue circolante: terzana e quartana; organi interni: estivo-autunnali), sede che non può essere definitivamente o partitamente precisata; o come quella del Mannaberg, fondata sulla presenza (estivo-autunnali) o meno (quartana e terzana) delle forme semilunari; ciò che non è stato ancora assolutamente assodato. Un dissenzio più sostanziale, ed esistente specie fra gli Autori italiani, sta nella distinzione delle varie febbri estivo-autunnali.

Marchiafava e Bignami distinguono due tipi clinici fondamentali: la quotidiana e la terzana maligna, a cui si riconducono le febbri continue o subcontinue e le irregolari. Mannaberg, dopo di loro, pur accettando questa suddivisione, distingue ancora una quotidiana data da un parassita che non si pigmenta, da un'altra quotidiana il cui parassita si pigmenta. Lo stesso Autore — come Grassi e Feletti — ammette la esistenza di febbri malariche date da parassiti che non producono melanemia e tutti insieme questi ultimi autori ammettono parimenti parassiti speciali (a sporulazione precoce) delle perniciose; ciò che negano Marchiafava e Bignami.

Vero è che, le molteplici osservazioni cliniche di tutti i giorni escludono, in modo assoluto, che si possano separare le perniciose dalle febbri non perniciose, appartenenti al gruppo estivo-

autunnali. E vi è anche di sicuro che, in tutte le febbri, perniciose o no, prodotte dai piccoli plasmodi estivo-autunnali, le forme semilunari si presentano come una successione costante dei primi.

Infine, sono anche assai frequenti tra le nostre popolazioni, le febbri a lunghi intervalli (quintana, sestana, ottana, novana, decimana, quindecimana, ecc.) studiate da Ippocrate, Galeno, Borsieri, Morgagni, Golgi, Tissot, ecc. e che devono andar spiegate, senza altro, che con una latenza dell' infezione esplodente ad intervalli fissi; e le febbri dette irregolari, la cui irregolarità è solamente apparente, nòto com' è il modo con cui, specie nelle febbri estivo-autunnali, i parassiti si sviluppano. Dopo ciò, pigliamo senz' altro, in un quadro, la classifica offerta da Marchiafava e Bignami, per tenerla sott' occhio, per ogni nostra specifica considerazione.

Marchiafava e Bignami, adunque, distinguono tre specie di febbri malariche, differenti l'una dall'altra per caratteri clinici, e prodotte da specie differenti di parassiti:

I. *L' infezione quartanaria*, la quale comprende:

a) la quartana,

b) la quartana doppia,

c) la quartana tripla (quotidiana di origine quartanaria),

d) alcune febbri irregolari e subcontinue.

II. *L' infezione terzanaria*, la quale comprende:

a) la terzana,

b) la terzana doppia (quotidiana di origine terzanaria),

c) alcune febbri irregolari, subcontinue ed a lunghi intervalli.

III. *L'infezione estivo-autunnale*, la quale comprende:

a) la terzana estivo-autunnale o maligna, che è il tipo clinico dominante,

b) alcune quotidiane,

c) molte febbri irregolari, quasi tutte le febbri subcontinue, ed il maggior numero delle febbri, così dette, a lunghi intervalli.

A quest' ultima specie di malaria appartengono tutte le febbri perniciose.

A quest' ultima specie corrispondono le febbri tropicali delle quali non spetta a noi di occuparci.

Avvertiamo subito che questa classifica non include che i dati scientifici fuori discussione. Regna tuttavia un caotico dissenzio fra interessanti fatti clinici sulla malaria, per cui anche quando ci sembra di aver avuto la visione esatta di ogni condizione patologica ed epidemiologica, non dobbiamo dimenticare i varî difficili problemi, sfuggiti alla generale osservazione e che sono appunto quelli che turbano ogni procedimento di esposizione e di studio.

Il Laveran semplifica decisamente la classifica delle forme cliniche della malaria, non senza osservare che, fra le forme da lui citate, nella sua comune enumerazione, esistono forme intermedie le più bizzarre e le più indeterminabili. Egli suddivide le forme cliniche della malaria in: *A)* febbri intermittenti regolari o irregolari. *B)* febbri continue. *C)* febbri perniciose. *D)* febbri larvate. *E)* cachessia palustre.

Un paragrafo di clinica generale.

Ci piace di seguire subito le linee generali dell'esposizione delle forme cliniche, secondo questa classifica, sicuri di giovare alla precisione di questa enorme entità morbosa, qual'è la malaria, ed anche perchè abbiamo così la buona occasione di ricordare a noi stessi il procedimento dei fatti clinici della stessa, sotto qualunque classifica essi siano.

Ritorneremo subito dopo, sui nostri passi.

A) Nei paesi temperati le FEBBRI INTERMITTENTI sono più comuni, a differenza de' paesi caldi, dove sono più comuni le febbri continue. La febbre intermittente si può presentare in tipi diversi: quotidiana, terzana, e quartana, a secondo, cioè, che gli accessi ritornano, ogni giorno, ogni due giorni, ogni tre giorni. Fra questi tipi se ne verificano, ma molto raramente, degli altri: terzana doppia, quintana, sestana, etc. Questi diversi tipi, secondo il Laveran, il quale insiste sulla unità del parassita malarico, possono

trasformarsi nell' uno o nell' altro; ma il vero è che un malato di terzana può avere inoculato da nuove zanzare il parassita della quartana etc. determinando così queste indecise forme intermedie.

Ogni accesso febbrile è caratterizzato da brividi, calore e sudore. La febbre comincia un poco prima del brivido. Questo può anche mancare, e allora i malati difficilmente si accorgono di essere febbricitanti. Spesso questo periodo, invece, dura moltissimo e costituisce il periodo più penoso dell'accesso: tutta la persona è scossa da forti brividi: battono i denti, la pelle si raggrinza (pelle d'oca) le estremità sono fredde, ma la febbre batte già a quaranta gradi! Al freddo segue un calore intenso, sete ardente, cefalea fortissima; la febbre si eleva ancora e può arrivare fino a quarantuno e quarantadue gradi. Qualche autore — l' Hirtz, per esempio — ha rilevato, in un caso, la cifra eccezionalissima di quarantaquattro gradi. Polso piccolo e fremente durante il brivido, ampio durante il calore, più ampio durante il sudore, che segue al calore e col quale sudore avviene la caduta della febbre. L'ammalato si sente liberato come da un enorme peso, una sensazione di benessere accarezza l' infermo. Ben inteso che questo quadro generale subisce molteplici varianti, che saprà ben seguire il medico curante. All'accesso febbrile seguono spesso delle manifestazioni cutanee: erpete, specialmente nelle labbra ed alle mani ed al naso; orticaria, eritema nodoso, specialmente ai bambini, etc. Il sangue, rilevato poco prima o durante gli accessi, presenta costantemente i caratteristici ematozoari. La milza si osserva costantemente ingrossata ed ingrossa sempre più, col ripetersi degli eccessi e l'ammalato spesso vi accusa punture dolorose. Bastano pochi accessi febbrili per ridurre l'ammalato anemico, di un'anemia rilevabilissima coi segni esteriori più banali e con l'esame del sangue, il quale spesso presenta caratteri spaventosi di anemia profonda. Il numero dei globuli può scendere da 4500000 a meno di 1000000 per mm³. Aumentata tossina nell'urina, etc. Gli accessi febbrili spessissimo, anzi quasi sempre, sono accompagnati da vomiti alimentari o biliosi, con congestioni viscerali, polmonali, renali ed intestinali etc. Questa febbre cede facilmente

all'azione del chinino, ma per ritornare altre volte. La recidività è la carattestica principale di tutte le febbri malariche.

Nei bambini tale febbre presenta carattori abbastanza diversi che negli adulti. Quasi sempre il brivido manca, o se vi è accenno di freddo, segue subito il forte calore. Il pallore, invece, è profondo; vi è singhiozzo, vomito, estremità fredde, lineamenti stirati, poco sudore.

B) La febbre continua, dicevamo, è nei climi temperati, frequente quanto la terzana e la quartana. È molto più frequente, invece, nei climi caldi e ciò è dovuto all'alta temperatura (40° o 45° all'ombra!) per cui se spesso non si può difendere da esso l'individuo sano, è facile immaginare come nessuna resistenza possa opporre l'individuo ammalato, che per sè stesso produce una enorme quantità di lavoro. Così è che, nei climi caldi specialmente, infieriscono le più gravi ed incorreggibili epidemie. La febbre continua inizia senza o con lieve brivido. Cefalea frontale intensissima. Acuti dolori lombari, pelle secca e bruciante, sete ardente; lingua rossa e secca; diarrea o costipazione; dolore alla milza; epistassi frequenti, abbondanti, difficili a frenarsi; tumore di milza, al principio lieve, poi va ingrossandosi. Il termometro può sorpassare i 40°. Se la febbre continua, le condizioni si aggravano, si hanno fatti nervosi allarmanti: cefalee irresistibili, insonnia, vertigini, ronzio alle orecchie, anzi agitazione, prostrazione, o inquietudine, delirio. Si possono avere anche vomiti biliosi, con tinte itteriche alla pelle ed alle sclere. Se tutti questi fatti si aggravano ancora, ed allora entriamo nel grave quadro delle perniciose.

La febbre continua ha una durata variabilissima, lasciata a sè stessa conduce precipitosamente alla morte, se curata con energia cede dopo alcuni giorni. La defervescenza è rapida, egualmente rapida è la convalescenza. Si hanno al solito facilmente ricadute. Il reperto sanguigno, risponde sempre positivo.

C) Il quadro più terrificante della malaria è dato dalle febbri perniciose. Queste febbri si presentano in infinite forme ma sempre infinitamente gravi. Molte sono state le classifiche fatte di

queste febbri. Le più notorie sono: quella del Torti, che le suddivideva in solitarie e comitate, a secondo cioè, che risultavano dalla continuità od acutezza dei soliti sintomi, od alla predominanza di un sintomo solo con l'aggiunta di fenomeni anormali; dell'Alibert, che descrisse venti specie diverse di malaria; del Maillot, che ordinava le perniciose a secondo che si riferissero alla lesione o dell'apparecchio cerebro-spinale o degli organi addominali o dei visceri contenuti nella cavità toracica; infine, del Dutroulau che le distingueva in comatose, atassiche, algide e biliose. Ma nel descrivere tali febbri è bene, senz'altro, seguirle per ordine di frequenza.

E noi seguiamo la frequenza voluta dal Laveran, alla quale mostreremo man mano la frequenza con la quale le diverse forme di perniciosa si verificano nelle nostre provincie.

Diamo, intanto, i caratteri differenziali, in una rapidissima numerazione.

In linea generale, diciamo ch'esse si verificano costantemente ad epidemia avanzata; variano secondo i tempi i luoghi e..... gli autori. Non avvengono quasi mai in individui che non abbiano avuto precedentemente attacchi di malaria. Influiscono a determinarle, l'intensità epidemica, il forte caldo od il freddo, l'esaurimento organico per strapazzi, precedenti infezioni, l'alcoolismo l'isterismo, l'epilessia, etc.

a) *Accesso delirante.* L'ammalato che ha avuto già accessi di febbre è colpito dal nuovo accesso con o senza brividi. La cefalea è intensissima, la pelle è scottante, la temperatura a quaranta, a quarantuno! L'infermo è in una incessante agitazione; viso molto animato, loquacità irresistibile ed inconcludente, delirio rumoroso, edificante. Tenta alzarsi dal letto, fuggire, suicidarsi. Al delirio, se non s'interviene col chinino, dato per via ipodermica ed in alta dose, al delirio segue il coma, al coma la morte. Ma non è raro il caso che anche senza intervento l'infermo si rimetta. Questo accesso sopravviene di frequente nei tifosi che abbiano di già sofferto malaria, ed ingannando l'ingenuità dei curanti, determina infallibilmente l'esito letale.

b) *Accesso comatoso.* Molte volte il primo, culminante, grave sintoma che si presenta nell' individuo affetto di malaria, è lo stato comatoso. L' individuo va alla sera a letto, completamente sano, lo si trova alla mattina in un allarmante stato comatoso. Pare che l' ammalato dorma profondamente; il viso è di colore normale, cereo, se l'individuo è da tempo infermo di malaria; la pelle caldissima, polso celere, teso; la temperatura a quaranta; chiamato, l'infermo non risponde, perchè non comprende, le membra risollevate, ricadono inerti, la sensibilità annullata, le pupille dilatate e poco sensibili alla luce; evacuazioni involontarie; la deglutizione, anche di liquidi, difficile. Lo accesso detto apoplettico, non è che questo comatoso; il soporoso, non è che una forma, attenuata del comatoso. La caratteristica di questo accesso è, che tutti i suoi sintomi, per quanto così gravi, spariscono con una rapidità meravigliosa. Un individuo lasciato, per esempio, in una giornata nello stato sopra descritto, lo si trova nella giornata seguente alzato e quasi sano, se non vi fosse una debolezza eclatante.

c) *Accesso algido.* È grave quanto i precedenti, ma è il più insidioso di tutti. L'infermo resta tranquillo; sono conservate tutte le sensazioni, ma vi è una debolezza culminante. Lineamenti stirati, occhi infossati, labbra cianotiche, fronte coperta di sudore freddo, pelle fredda e coperta di sudore vischioso; pare di toccare la pelle di un batracio, dice il Laveran. Lingua fredda, viscida, umida, ventre retratto, indoloro, doloroso soltanto nella regione splenica; temperatura normale. Polso frequente, filiforme, insensibile alla radiale, battiti cardiaci e atti respiratori, dapprima frequenti, poi deboli e lentissimi.

d) *Accesso diaforetico.* Meno grave del precedente ma egualmente insidioso. L' individuo affetto di malaria, dopo un comune accesso febbrile, seguito da sudore, pare debba rimettersi; quando il sudore continua abbondantissimamente, il corpo si raffredda, il polso diventa filiforme; debolezza eclatante, cui segue la morte, se manca un energico intervento.

e) *Acccsso colerico.* Durante il freddo od il calore di un accesso febbrile, possono incominciare i sintomi coleriformi carat-

terizzati da diarrea sierosa, vomiti, crampi, che possono repentinamente condurre alla morte.

f) *Accesso bilioso, febbre emoglobinurica.* I vomiti biliari e l'ittero, ai quali abbiamo accennato nelle precedenti forme di perniciose, possono da soli diventare fatti di tale intensità o gravità da imprimere alla malattia un aspetto tutto particolare. I vomiti biliari sono incoercibili, la pelle e le mucose sono intensamente itteriche, le urine coloratissime, la febbre elevata. Succede completa adinamia, coma. Le urine nere sono dovute oltre che a principii biliari, alla presenza di sangue. Qui si apre uno dei più interessanti capitoli della clinica della malaria: la febbre biliare-emoglobinurica. Essa è stato, ed è tuttavia, oggetto di molte discussioni. È una forma clinica della malaria, è una forma prodotta da germi speciali? Vero è che essa ha un'etiologia molto complessa, nella quale la malaria preparerebbe il terreno, e cause occasionali diverse provocherebbero l'emoglubinuria. Non entriamo in questo cinepraio di vedute discordanti e di vivaci polemiche. Per ora ci basta questo semplice cenno.

g) *Accesso gastralgico e cardialgico.*

h) *Accesso dispnoico.*

i) *Accesso convulsivo.* Sono tutti estremamente rari ed i soli nomi bastano a chiarire i fatti culminanti. Noi citeremo, man mano, dei casi capitatici.

D) Febbri larvate. — Abbiamo delle forme larvate di malaria, le quali non si presentano con accessi febbrili, ma con diversi sintomi anormali, sotto cui si nasconde l'infezione. Una delle forme più comuni è la nevralgia intermittente delle branche sopra e sotto orbitaria del nervo Trigemino, del nervo Occipitale, del nervo Intercostale e dello Sciatico ecc. La nevralgia sotto orbitaria è accompagnata da una forte iniezione della congiuntiva, da fotofobia, lacrimazione, oftalmia intermittente ecc. Queste forme si verificano in individui predisposti alle nevralgie. Ben inteso, che non tutte le nevralgie, che così si presentano, bisogna attribuirle a forma di malaria larvata; bisogna accertarsi sempre coll'esame del sangue per fare una diagnosi precisa.

E) Cachessia palustre. — Dopo una serie di ricadute di febbre malarica e anche dopo pochi accessi soltanto, succede la cachessia, rappresentata da anemia più o meno profonda e da splenomegalia.

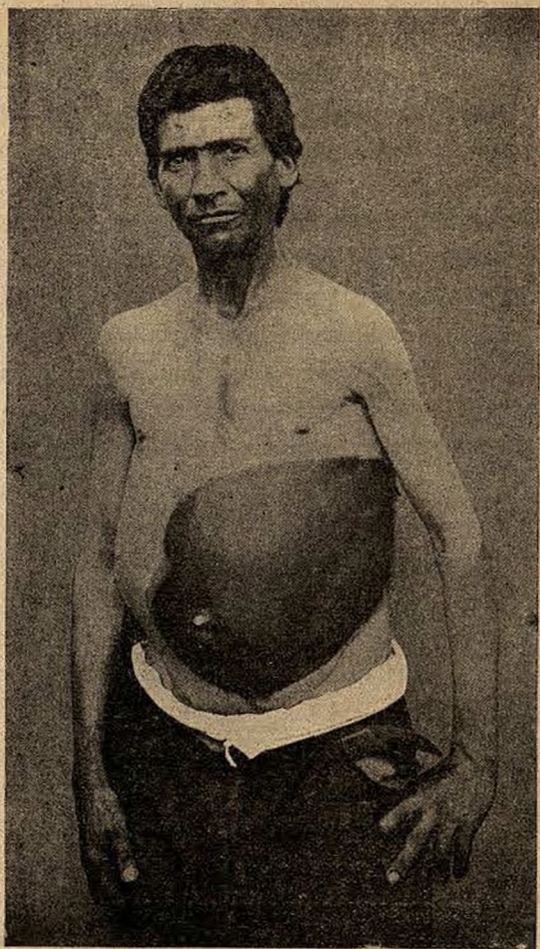



Fig. 1.ª
Tipo di malarico con enorme splenomegalia (Calabria).

Può essere, dunque, oltre che acuta, anche fulminante e cioè, quando si presenta in forma insidiosa e nascosta. Per l'indole di

queste esposizioni, nel descrivere i caratteri di questa cachessia, cominciamo col dire dei disturbi nervosi e dello stato psicologico del cachettico. I primi variano, è vero, a seconda del temperamento degl'individui, delle condizioni di vita degli stessi. Il cachettico è indolente, indifferente, apatico, ama troppo il sonno, non lo eccita il movimento sociale, è stanco perennemente, lavora di pessima voglia, non ha grandi sensazioni, molti bisogni, non ha scatti vitali, schiva financo le distrazioni, non ha stimoli morali ed etici, si compiace di un assopimento intellettuale, che per lui è saporoso, non subisce emulazione, è di facile accontentatura, guarda senza lampi di vita, sorride freddamente, discute di mala voglia, non si lagna del suo stato, ha passo incerto e titubante, ha poca fede, scarsa coscienza, trema e si curva! Ha cute pallidissima con tinta terrea, viso gonfio, pallierino o cereo, mucose scolorate. La milza è enormemente grossa, dura, spesse volte arriva fino all'ombellico, spesso occupa gran parte dell'addome discendendo fino alla fossa iliaca di sinistra, è indolore, spesso si avvertono dolori vivi spontanei, più vivi alla pressione; allora con la tosse aumentano (perisplenite); nel cammino si accusa un peso ed uno stiramento; spesso gli ammalati non possono coricarsi sul fianco destro per la enorme pressione ch'essa esercita su gli altri visceri.

Il fegato anch'esso aumenta di volume, ma relativamente poco; spesso diminuisce addirittura (cirrosi atrofiche); temperatura bassissima, spesso a trentasei, polso lento; può intervenire la febbre ed allora le febbri che abitualmente si riproducono senza brividi, escono invece col tipo di quartana o terzana. Si verificano frequenti epistassi, le ematurie sono più rare, ma le minime lesioni traumatiche producono irrefranabili emorragie. L'edema, che è quasi costante nelle estremità inferiori, può invadere la faccia, le membra superiori, e diventare un vero anasarca, con versamento nel pericardio, nelle pleure e nel peritoneo.

Molti disturbi intestinali (anoressia, dispepsia, costipazione, diarrea, dissenteria).

Nel sangue si nota costantemente una considerevole perdizione dei globuli rossi. Raramente, quando l'infermo si trova nello

stato avanzato, nel sangue si rinviene il parassita, purchè non si ciano state delle ricadute di febbri. Si può guarire di cachessia, ma perciò si richiedono grandi cure che son proprio quelle che mancano ai milioni di cachettici disseminati nei villaggi, nei borghi, nelle campagne. La cachessia permane, ed ecco allora un individuo soggetto a tutte le infezioni (polmonite, nefrite, cirrosi del fegato, rottura della milza etc.). Ecco l'individuo, fatto campo fecondo a tutte le infezioni e le degenerazioni; fatto per la negazione della vita, per il trionfo della morte.

Il sangue dei malarici - Metodi generali di ricerca.

Prima di procedere oltre, è necessario esporre in questo momento, i metodi generali, di ricerca del sangue. Nei nostri ambulatorii — come nel nostro laboratorio centrale —, in tutti i campi sperimentali, pur tentando spesso metodi seguiti da molti autori, i metodi che abbiamo costantemente noi usati, sono stati quelli del Marchiafava e Bignami.

Le norme che gl' illustri autori suggeriscono, sono di un interesse inestimabile; onde noi le abbiamo tenute presenti, non solo fin dall' inizio dei nostri lavori a proposito, ma nel prosieguo di tutte le nostre ricerche; anche quando la lunga pratica avrebbe voluto suggerirci delle piccole varianti. Perciò, in omaggio a coloro che sono stati nostri validi maestri a distanza, riportiamo quasi categoricamente queste norme, per non lasciare in questa nostra esposizione — quantunque essa sia dedicata a studi particolari di una regione — una lacuna, che sarebbe, del resto, una grave colpa, tenuto conto che il nostro studio specifico è stato fervidamente accompagnato da studio generico di patologia e di clinica generale; che, anzi, il primo abbiamo sempre creduto insussistente senza il secondo.

I metodi di ricerca del sangue dei malarici variano, naturalmente, a seconda che l'esame si fa soltanto a scopo diagnostico o per mettere in evidenza le particolarità di struttura dei parassiti.

Per l'esame diagnostico basta l'osservazione del sangue a fresco,

al quale è necessario che ogni medico si eserciti a lungo. Naturalmente non potrà aver fiducia nel proprio esame, se non chi abbia una conoscenza esatta di tutte le alterazioni artificiali, che si possono trovare nei globuli rossi di un sangue normale nei comuni preparati. Soltanto la lunga pratica nell'esame del sangue, in condizioni normali o patologiche, può dare la sicurezza necessaria del giudizio; la quale affermazione non parrà esagerata a chi consideri che, per molti anni, anche medici esperti nelle osservazioni microscopiche, hanno sostenuto non essere i parassiti malarici nettamente distinguibili dalle alterazioni banali dei globuli rossi.

Per l'esame a fresco, si procede nel modo che segue: Eseguita una puntura sul polpastrello del dito del malato o sul lobulo dell'orecchio, dopo aver ben pulita la pelle, se ne fa uscire una goccia di sangue con leggiera pressione. È bene detergere la prima goccia e fare il preparato soltanto colla seconda, ponendo in contatto il vetrino copriogetti colla sommità della goccia stessa ed evitando di toccare col vetrino la pelle. Quindi, si rovescia il coprioggetti sul portaoggetti, e si comprime su di esso, quanto basti perchè il sangue si distenda in uno strato sottilissimo. La pressione non altera i globuli rossi, nè i parassiti, anzi rende più facile l'esame di questi. Il preparato si deve considerare ben riuscito, quando i globuli rossi sono disposti in un solo strato abbastanza regolarmente e non formano pile, tanto che l'osservatore possa esaminare attentamente il contenuto di ciascun globulo. A raggiungere lo scopo, è necessario che i vetrini siano, innanzi tutto, ben puliti (il che si ottiene lavandoli con alcool); è necessario inoltre, usare vetri copriogetti possibilmente molto sottili. Adoperando vetrini sottilissimi ed avendo cura di prendere soltanto una piccola goccia di sangue, si ottiene facilmente che il sangue si distenda da sè senza alcuna pressione: a questo modo si ottengono i preparati migliori.

Tali preparati di sangue si estinguono abitualmente senza alcuna aggiunta di reattivi. È noto che Laveran, a principio delle sue ricerche, consigliava d'aggiungere alla goccia di sangue dell'acqua distillata, per facilitare la ricerca di parassiti. Ma è evidente che,

a questo modo, se si vedono i corpi pigmentati, si rende impossibile la diagnosi delle forme giovani apigmentate, le quali in tanto si vedono con nettezza, in quanto spiccano sul colorito emoglobinico del globulo rosso che le contiene: onde la necessità che il globulo rosso non sia alterato dal metodo di preparazione.

Per l'osservazione si adopera una comune lente ad immersione ($^1/_{12}$ Immers. omog.) Le forme pigmentate dei parassiti si vedono facilmente anche con una buona lente secca, che dia un ingrandimento di 400 a 500 diametri: è noto che le ricerche di Laveran furono fatte senza uso d'immersione. In questo caso, il trovare i parassiti è facilitato dalla presenza dei granuli di pigmento nero, che servono di punto di ritrovo, e dal volume relativamente notevole delle forme parassitarie, che li contengono. Ma per vedere e riconoscere con sicurezza i giovani parassiti non pigmentati nei globuli rossi, per distinguerli dai vacuoli o dalle chiazze scolorate, che si possono trovare accidentalmente nelle emazie, riteniamo indispensabile una buona lente ad immersione. Senza l'uso di questa, può, infatti, sfuggire la diagnosi di malaria, specialmente nelle infezioni primitive e gravi, con febbre non nettamente intermittente, nelle quali, almeno per un certo tempo, può accadere che si trovino nel sangue soltanto i piccoli plasmodi senza pigmento, ed anche, in alcuni casi, in numero molto scarso: in altre parole, può mancare la sicurezza della diagnosi, appunto in quei casi in cui, per l'andamento atipico della febbre e per la mancanza nell'anamnesi di accessi febbrili malarici, il medico sente maggiormente il bisogno di ricorrere all'esame del sangue.

I preparati a fresco si possono conservare per varie ore, perchè spesso lo strato di sangue, che è alla periferia del coprioggetti, disseccandosi rapidamente, impedisce che l'evaporazione proceda oltre ed alteri i globuli che sono nella parte centrale Più a lungo, naturalmente, si conservano in camera umida o chiusi in paraffina.

Se l'esame, a scopo diagnostico non potrà farsi presto, si ricorrerà al disseccamento ed alla colorazione. A questo scopo si raccoglie una piccola goccia di sangue su un coprioggetti sottile e pulitissimo, e si distende rapidamente facendo scorrere il vetrino

su un altro coprioggetti: sarà bene tenere i vetrini con pinze adatte. Si procede, cioè, come per l'allestimento dei preparati àlla Ehrlich. Si lascia quindi disseccare il sangue all'aria; poi s'immergono i vetrini in un miscuglio di alcool assoluto ed etere, a parti uguali, o anche in solo alcool assoluto nel quale avviene la fissazione, per 20 a 30 minuti; e dopo ciò, si colorano con un colore di anilina o con l'ematossilina.

Il colore che, in generale, si presceglie per una colorazione rapida è il bleu di metilene, in soluzione acquosa, satura o il bleu di metilene boracico di Sahli o anche il bleu di metilene di Löffler (30 cmc. di una soluzione alcoolica concentrata di bleu di metilene + 100 cmc. di una soluzione di potassa 1: 10000.): si può far seguire la seconda colorazione con l'eosina. Ottimi risultati si hanno anche adoperando una soluzione alcoolica satura di bleu di metilene, come facevano anche nelle loro prime ricerche Marchiafava e Celli; in questo caso non è necessario fissare prima i preparati in alcool assoluto ed etere. Anche con una ematossilina di Ehrlich, a forte potere colorante, si può avere una colorazione rapida dei parassiti, ottima per un esame a scopo diagnostico.

Alcuni ritengono necessario, in qualche caso, ricorrere alla puntura della milza per far la diagnosi di malaria: a noi non è mai occorso, in nessun caso, di eseguirla con il solo scopo di trovare i parassiti, quando l'esame del sangue periferico era stato fatto con molta diligenza e ripetute volte. Invece, è necessario ricorrere alla puntura splenica per lo studio di alcune forme di vita dei parassiti estivo-autunnali, che non si trovano nel sangue periferico, se non nei casi gravissimi (forme adulte, forme di scissione). La puntura si esegue con tutte le cautele dell'asepsi o con una siringa di Pravaz o con una siringa di Tursini sterilizzata, ad ago lungo e piuttosto grosso. Nell'atto dell'infissione dell'ago, si fa trattenere al malato il respiro, o, premendo leggermente sotto l'arcata costale sinistra, si respinge la milza contro la parete toracica. Mentre in alcune malattie, come è noto, per la facilità a prodursi delle emorragie, la puntura della milza può riuscire pericolosa, non ci è mai occorso inconveniente di sorta in moltis-

sime punture che abbiamo fatto in malarici, e neppure in casi gravi, nei quali la milza è fortemente rammollita. Sempre però la puntura deve essere eseguita con molte precauzioni, specialmente nelle perniciose: se il malato durante la puntura fa un brusco atto respiratorio, l'ago produce naturalmente una piccola lacerazione della capsula, che è necessario evitare.

Per lo studio della struttura dei parassiti sono stati adoperati varii metodi. Alcuni hanno cercato di colorare i parassiti a fresco nei comuni preparati (come Celli e Guarnieri, Grassi e Feletti); altri li colorano nei preparati previamente disseccati alla Ehrlich. Ricorderemo soltanto alcuni di questi metodi.

Celli e Guarnieri hanno proposto di colorare il sangue malarico aggiungendo ad una goccia di questo, una goccia di una soluzione satura di bleu di metilene in liquido ascitico. Con tale metodo gli Autori hanno messo in evidenza, con molta nettezza, la struttura di alcune fasi di vita sopra del parassita terzanario: ma per le forme in via di moltiplicarsi, per le semilune ecc., non si hanno immagini tali che permettano d'interpretarne nettamente la struttura.

Grassi e Feletti hanno proposto vari metodi: dànno, secondo loro, migliori risultati: 1.° la colorazione con ematossilina di preparati disseccati e fissati in alcool assoluto ed etere con aggiunta di qualche goccia di acido acetico; 2.° la colorazione a fresco col bleu di metilene, che si ottiene mescolando una goccia di sangue e una goccia di una soluzione allungata acquosa di bleu di metilene. Con quest'ultimo metodo si mette bene in evidenza il nucleo, colla sua delicatissima membrana e il così detto *nodetto nucleoliforme*, che si colora intensamente. Ma i parassiti appaiono come rigonfi e idropici, i globuli rossi si alterano per l'azione dell'acqua distillata, sicchè mentre i preparati riescono dimostrativi per la presenza del nucleo, non mettono nettamente in evidenza le fine particolarità di struttura.

Mannaberg ha proposto la colorazione con ematossilina dopo la fissazione con acido picrico. Egli adopera preparati di sangue disseccato nel modo solito, che lava in una soluzione allungata

di acido acetico, per togliere completamente l'emoglobina ai globuli rossi, quindi fissa i preparati in acido picrico (soluzione concentrata di acido picrico parti 30, acqua distillata 30, acido acetico 1) per due ore, poi li passa in alcool assoluto. La colorazione si fa con ematossilina alluminosa per 12 a 24 ore: finalmente si differenzia con alcool cloridrico (0,25 per cento) ed alcool ammoniacale (3 goccie di ammoniaca su 10 ccm. di alcool), si lava in alcool, si rischiara in Xilolo e si chiude in balsamo del Canadà.

A questo modo abbiamo, in genere, preferito il lavorare con preparati fissati in alcool assoluto ed etere a parti uguali e colorati con ematossilina di Ehrlich ed eosina. Per quel che riguarda i parassiti, i preparati dànno, su per giù, gli stessi risultati che si ottengono col metodo di Mannaberg. Ma la conservazione dei globuli rossi li rende, secondo noi, preferibili. Si prestano inoltre perfettamente allo studio dei globuli rossi nucleati, dei fagociti e delle loro alterazioni ecc. Quanto alla struttura, mentre si hanno immagini nettissime, non si riesce però con nessuno di questi metodi a seguire le modificazioni di struttura, la disposizione della cromatina ecc. nelle forme in via di moltiplicarsi: e neppure questi metodi han dato buoni risultati per lo studio delle semilune e delle forme che da queste derivano. La maggior parte delle contraddizioni, che si trovano tra i vari osservatori sulla intima struttura dei parassiti malarici e specialmente sul processo con cui si compie la moltiplicazione, derivano dalla insufficienza di questi metodi, i quali non permettono di distinguere con sicurezza, almeno in alcune fasi di vita dei parassiti, la cromatina nucleare dal citoplasma, il quale si colora molto intensamente colla ematossilina e in genere coi colori nucleari.

A permettere una più minuta analisi istologica era necessario possedere un metodo che desse una colorazione specifica della cromatina, del tutto differente da quella del protoplasma. Ciò si ottiene col metodo di Romanowski, che merita di esser preferito a tutti gli altri: e però lo descriviamo brevemente.

La sostanza colorante usata da Romanowski consiste in una miscela di bleu di metilene ed eosina in proporzioni determinate.

Aggiungendo ad una soluzione satura di bleu di metilene una soluzione di eosina all'1 %, vi è un momento in cui comincia a formarsi un precipitato insolubile, che dà al liquido una *nuance* violetta. Le proporzioni, in cui comincia a formarsi il precipitato, sono in una parte di soluzione concentrata di bleu di metileno e due parti di soluzione acquosa 1 % di eosina: però la proporzione necessaria può variare molto secondo la qualità dei colori adoperati, sicchè è necessario che ciascuno, con una serie di prove, cerchi per i colori di varia provenienza la misura esatta del miscuglio. In tali condizioni si forma, secondo l'Autore, un colore neutro tutto speciale che ha una grande affinità per la cromatina dei nuclei. Il momento, in cui si trova questo terzo colore, è quello in cui nel miscuglio comincia a vedersi il precipitato: allora il miscuglio è al massimo del potere colorante elettivo. Si adopera senza filtraziono, come si usa per i miscugli di Ehrlich, tenendo coperte le capsule per evitare l'evaporazione: sulla superficie del liquido, (dopo averne allontanato con cura una patina violacea a riflessi metallici che vi si forma, per evitare i precipitati sul vetrino), si fa nuotare il coprioggetti col sangue disseccato alla Ehrlich, previamente fissato in alcool assoluto per circa ½ ora. La colorazione è già sufficiente dopo ½ ad un'ora, ma è preferibile, se si vuole una colorazione molto intensa, far agire il colore per 2 a 3 ore. Quindi si lava in molta acqua distillata, si dissecca e si chiude il preparato nel modo solito.

Il miscuglio colorante deve essere preparato volta per volta, e si adopera, in generale, una volta sola.

Con questo metodo i globuli rossi si colorano in rosa con l'eosina: i nuclei dei globuli bianchi in violetto scuro, il protoplasma dei leucociti eosinofili in rosa intenso, quello dei neutrofili in violetto pallido con granulazioni violette scure, quello dei linfociti e dei mononucleati grossi in turchino: le piastrine si colorano in rosso-violetto: nei parassiti malarici il protoplasma si colora in turchino più o meno intenso, la cromatina nucleare in rosso-violetto, la qual cosa permette di seguire con grande chiarezza le modificazioni nucleari durante lo sviluppo dei parassiti.

I risultati del metodo sono ottimi, quando si possiedono buone sostanze coloranti, e si trovano con precisione, per via di prove, le proporzioni giuste. Ziemann, il quale ha esteso questo metodo allo studio non solo di tutte le forme dei parassiti malarici, ma anche degli altri microrganismi, preferisce il Methylenblau medic. puriss. (Höchst), il Methylenblau *rectificat*, secondo Ehrlich da Grübler e l'eosina A. G. e B. A. (Höchst). Egli per preparare il miscuglio preferisce servirsi di una soluzione di turchino di metilene 1 $^0/_0$, e di una di eosina 0,1 $^0/_0$: la proporzione voluta tra le due soluzioni è in generale tra 1 : 4 e 1 : 7. Tra 20 e 40 minuti si ottengono le migliori colorazioni.

Con questo metodo, che è stato addottato recentemente anche da Bignami e Bastianelli per lo studio delle semilune e dei flagellati, si ottengono risultati molto superiori per nettezza d'immagini, per la colorazione elettiva della cromatina, che non con tutti i precedenti. Sono state proposte recentemente varie modificazioni, sopra tutto per ottenere risultati più sicuri e costanti. Ziemann ha cercato di determinare le condizioni in cui avviene con sicurezza la colorazione elettiva della cromatina, ed ha proposto anche l'uso di opportune soluzioni decoloranti: e più recentemente Zettnow ha proposto di alcanizzare la soluzione di bleu di metilene con la soda, la qual cosa favorisce la colorazione della cromatina, l'accelera e impedisce la formazione di precipitati. Egli adopera perciò una soluzione all'uno per cento di Bleu di metilene medicinale di Höchst ccm. 50, a cui aggiunge 3 a 4 ccm. di una soluzione di soda cristallizzata al 5 $^0/_0$. A due parti di questa soluzione aggiunge una parte di una soluzione di Brom-Eosin *B. A. extra* di Höchst al 10 $^0/_0$. Come liquido per differenziare e decolorare adopera una soluzione di 2 gr. di bleu di metilene in 400 cmc. di acqua con 1 cmc. di acido acetico: questa soluzione in 2 a 4 secondi estrae il bleu dall'emoglobina, e adoperata due volte per 3 a 5 secondi, rischiara uniformemente il preparato.

Per lo studio dei parassiti malarici nei visceri del cadavere possiamo valerci dell'esame a fresco e delle sezioni di tessuti fis-

sati e colorati. Notiamo subito che nel cadavere i parassiti si alterano piuttosto rapidamente, sicchè i preparati non sono utilizzabili per lo studio minuto della struttura; ad esempio, le caratteristiche forme anulari dei parassiti giovani assumono un aspetto micrococchiforme: però le varie forme parassitarie restano a lungo, anche in organi in incipiente putrefazione, nettamente riconoscibili e colorabili.

Per la ricerca dei parassiti nel succo splenico o nel midollo delle ossa ci serviamo spesso dei preparati disseccati alla Ehrlich, colorati, come si è detto, per il sangue preso dal vivo. Lo stesso metodo dà ottimi risultati anche per la ricerca dei parassiti nei capillari del cervello: si schiaccia tra due vetrini un piccolissimo frammento di sostanza cerebrale preferibilmente di corteccia, o si distende come si usa fare per l'esame degli espettorati: quindi si lascia disseccare all'aria, e si fissa in alcool assoluto ed etere a parti uguali per circa una mezz'ora; poi si colora con ematossilina ed eosina. Si ottiene a questo modo una nettissima immagine dei capillari e dei globuli rossi parassitiferi in essi contenuti.

Per la preparazione delle sezioni, Bignami ha adoperato a lungo come fissatore la soluzione di sublimato corrosivo in acqua distill. all'uno per cento, a cui aggiunge 0,75 % di cloruro di sodio e da $^1/_2$ a 1 % di acido acetico. In questo liquido i pezzi restano da $^1/_4$ d'ora a un'ora e anche alcune ore secondo il loro volume, quindi vengono passati in alcool iodato per togliere i precipitati di sublimato, poi in alcool. Buonissimi risultati si hanno anche con la fissazione in formalina (5 a 10 %) o con l'alcool assoluto. Come sostanze coloranti si adoperano di preferenza il rosso magenta, l'ematossilina e il bleu di metilene ».

La quartana e la terzana; le estivo-autunnali e le perniciose nelle provincie meridionali. Dati clinici ed epidemiologici. Ricerche sul sangue.

Seguendo ora la classifica di Marchiafava e Bignami e rifacendo così un passo indietro, riguarderemo le forme cliniche della

malaria, secondo come esse si presentano nella storia delle epidemie; nella loro diffusione ed intensità e nei molteplici aspetti in cui si svolgono, sempre con speciale riguardo alle nostre provincie.

La febbre quartana, considerata fin da Ippocrate come la meno pericolosa di tutte le febbri malariche e come tale fermamente riconosciuta dai clinici moderni—ad onta che il Borsieri ci abbia lasciato storie allarmanti di alcuni casi di quartana—è stata solamente dal Golgi precisata nella sua etiologia e patologia, e, quindi, riaffermata dal Grassi.

Abbiamo visto nella classifica, come essa, in conformità allo studio parassitologico, possa presentarsi anche in quartana doppia, tripla ed in febbri irregolari e subcontinue.

Indiscutibilmente, questa è la forma di malaria meno diffusa; ma non manca in alcun paese malarico.

Nelle zone di malaria mite e di malaria grave, resta sempre assai meno frequente delle rispettive terzane. A noi, nel Mezzogiorno, non è mai capitato di osservare speciali focolai di produzione di questa febbre, simili a quelli che descrive il Trousseau.

In Germania, dove la malaria è molto mite, pare che non si trovi affatto; niente comune negli Stati Uniti (su 1700 malarici, 15 casi di quartana); rarissima anche nei tropici (Koch) e nelle Indie (Crombie) etc. In Italia vi si trova, veramente, in tutti i luoghi di malaria (Ziemann); un poco più frequente nei paesi di media intensità. Nel 1899, per esempio, anno di gravissima epidemia, specie per alcune zone del Mezzogiorno, la quartana corrispondeva al 15 o 20 per $^0/_0$ dei casi sulle infezioni primitive, al 30 $^0/_0$ sul totale complessivo delle febbri. Nel 1900, per la Capitanata, il Martirano ci dà i seguenti dati: terzana grave, 50 $^0/_0$; quartana, 40 $^0/_0$; terzana lieve, 10 $^0/_0$.

Ciò sul totale complessivo delle febbri. Sulle infezioni primitive, poi: terzana grave, 70 $^0/_0$; quartana, 20 $^0/_0$; terzana lieve, 10 $^0/_0$.

E la quartana si è sempre manifestata in tutte le sue forme:

semplice, doppia, tripla, e non son mancati i quartanari con febbre a lunghissimi intervalli, ad onta del chinino (Martirano).

Nella provincia di Roma (Campeggiani, Celli) e nella provincia di Salerno (Martirano), su 50 casi di malaria, se ne osservano solamente 3 di quartana; nella provincia di Foggia (Martirano), di Lecce (Tanzarella), di Potenza (Tecce) di Catanzaro (Tropeano), si osserva in alcuni anni il 20 % di quartanari nel numero complessivo dei malarici.

Altre osservazioni a Brindisi, Atella, Strongoli, Bodolato, Bova, Piana di Catania ecc., nel 1900, nel 1901, nel 1902, dànno dati oscillanti tra il 5 e il 10 % d'infezione quartanaria.

Nello stesso anno 1901, invece, a Trinitapoli, Labranca osservava il 43 % di casi di quartana sui casi complessivi di infezione malarica; su 334 casi, 160 di estivo-autunnale, 151 di quartana, 43 di terzana.

E così, in alcune zone della Basilicata (Bochicchio), come in altre della provincia di Cosenza, si è avuto, anche nel 1901 e nel 1904, il 40 ed il 48 % di infezione quartanaria. È perciò indiscutibile, che tale forma malarica si presenti nelle nostre provincie non in un ritmo costante o tale da essere infallibilmente precisato.

Nè i quadri clinici che essa dà fra noi, sono limitabili da linee troppo marcate.

Abbiamo osservato nella quartana, esordi così poco precisabili, da far spesso deviare l'osservatore da un indirizzo diagnostico destinato a portare alla precisione del quadro clinico impostato nel proprio infermo. Da principio specialmente, la quartana è irregolarissima, diventa, invece, molto regolare nella recidiva. Comunque, resta sempre la più regolare fra tutte le specie di febbri malariche: il Golgi ha potuto pel primo scorgere nella quartana il rapporto intimo fra le manifestazioni cliniche e il ciclo vitale dell'ematozoo. Ma i casi di quartana così detta — in rapporto a questo ciclo — anticipante o ritardante, sono fra noi molto frequenti.

E così, nel primo stadio, stadio del freddo, abbiamo riscontra-

to, specialmente in provincia di Catanzaro e specie nei vecchi e nei bambini, un assoluto disordine nella manifestazione dei fenomeni che questo stadio sogliono accompagnare; ma puntualmente in questo periodo abbiamo certo visto soffrire di più i nostri infermi. Qualche volta, anzi, (a Guardavalle) questo stadio si è presentato così denso di fatti gravi e tumultuosi, da simulare uno di quei violenti attacchi di perniciosa che non danno tempo a ripari.

La durata del freddo, in verità, non l'abbiamo mai trovata così breve, come alcuni autori sostengono. Lo stadio del calore, invece, è quello che si presenta sempre e dovunque nelle stesse sfumature cliniche, con piccole varianti di agitazione o di tranquillità; di temperatura, di frequenza di polso e di eruzioni cutanee ecc. Lo stadio del sudore non ci ha dato occasione a particolari considerazioni.

Tranne che, ci è capitato d'osservare qualche caso (a Cerignola), in cui solamente un rigido e ripetuto esame del sangue ha potuto autorizzare la nostra diagnosi di quartana — di quartana pura — la quale si è presentata con l'assoluta mancanza di freddo e di sudore e abbiamo trovato sostituiti questi stadi da uno stato generale spasmodico di lunga durata (giovane di anni 17) ma tale da premettere anche all'infermo di restare fuori del letto.

In cinque casi di quartana doppia, che ci è occorso di osservare (Ortanova, Savignano, Noicattaro) i due accessi febbrili non portavano quasi mai la stessa intensità; il primo si è manifestato sempre più leggero, meno intenso e meno prolungato del secondo. Al caso del Golgi, in cui la quartana doppia è durata più di due mesi, uniamo i due nostri casi di Noicattaro, osservati quasi quotidianamente dall' ottimo collega Sturni, in cui abbiamo avuto la durata della quartana per tre lunghi mesi.

Qualche studioso della malaria del Mezzogiorno, afferma di aver osservato casi di quartana triplice, che a noi veramente non sono mai capitati,quantunque l'osservazione di qualche quotidiana, quella appunto che darebbe questa quartana triplice, ci avesse lasciato il dubbio della forma clinica in discussione, ma che non abbiamo

potuto controllare, trovandoci, in quella circostanza, in alcune masserie di Rignano (Foggia) privi della fedele cassetta ...microscopica, quella che ci segue nella nostra vita randagia.

E così, non ci è capitato di osservare personalmente dei casi di febbri irregolari e sub-continue di origine quartanaria, quantunque dei colleghi, medici pratici di zone eminentemente malariche, ci abbiano riferito su casi di questo genere, da loro osserservati e che dovrebbero essere più numerosi di quelli che non sia riuscito ad osservare l'Antolisei! L'infezione mista, invece, di quartana con altra specie di malaria (quartana e terzana primaverile e quartana estivo-autunnale) si osserva spesso.

In conclusione, abbiamo visto noi, come hanno visto gli altri, il decorso clinico generale della quartana presentarsi assai vario: con febbre irregolare più ostinata di quella della terzana lieve, più lunga, ma, d'altra parte, più della terzana soggetta alla guarigione spontanea.

Sulle complicazioni e sulle successioni, rilevate in rapporto alla quartana; diremo in appresso.

L'esame del sangue dimostra, nella *quartana*, la presenza di tre distinti gruppi di parassiti. Per lo più l'osservatore è colpito a principio dal trovare forme parassitarie in vario grado di sviluppo che par difficile distinguere in gruppi: in generale però con un esame attento e prolungato si riesce a differenziare le tre generazioni ed anche a pronosticare la quartana tripla. Anzi può accadere che si differenzi, ad es., uno dei gruppi, sebbene sia in così scarsa quantità che non produca l'attacco nel giorno designato: e si può anche seguire per alcune settimane questo gruppo, prima che aumenti tanto da produrre l'accesso. Questa precisione di risultati nell'esame del sangue è dovuta, come osserva anche Thayer, al fatto che il parassita quartanario compie tutto il suo ciclo di sviluppo nel sangue circolante, sicchè nulla sfugge, ad un esame prolungato, delle sue fasi di vita.

La trasformazione spontanea della quartana tripla in semplice può avvenire per una progressiva attenuazione di due accessi e rispettivamente di due gruppi di parassiti. In questo caso si vede

che, mentre duo accessi si fanno più miti, l'accesso residuale si fa più intenso, come se con l'aumento dell'energia patogena di un gruppo di parassiti fosse in relazione lo attenuarsi degli altri due. Non abbiamo però osservazioni sufficienti per affermare che tra i due fatti notati, cioè, l'aumento di un gruppo parassitario e la temporanea diminuzione di uno e di due altri gruppi, vi sia un nesso causale.

Nel dire febbri terzane è ovvio dire come esse siano due e fra loro molte diverse. Torti e Celso, i più antichi ed autorevoli trattatisti di malaria le aveano clinicamente assai bene distinte fra loro; distinzione che i più giovani autori, sempre, e fino a pochi anni a dietro, non avevano voluto riconoscere; fino a che non vennero le magnifiche ed incontestabili ricerche della scuola romana, che riaffermarono in modo solenne la distinzione fra le terzane, non solo semeiologicamente, ma anche microscopicamente, per il riscontro di due specie distinte di parassiti malarici, in queste due forme di malaria.

Soffermandoci, per ora, alla terzana lieve, diciamo come, in conformità della medicina classica, tutti i medici meridionali trovano come distinguere questo tipo clinico di malaria, in terzana semplice e doppia, duplicata e triplice.

È frequente, infatti, osservare degli infermi che, in un giorno, abbiano due accessi febbrili; poi un giorno di apiressia e al terzo giorno altri due eccessi febbrili (terzana duplicata); osservarne degli altri che, in un giorno abbiano due eccessi, come nel precedente caso, nel secondo ne abbiamo uno, nel terzo ne abbiamo due. A Manfredonia (Foggia) ed a Badolato (Catanzaro), ci è occorso di tenere sotto osservazione sei casi, due di terzana triplice, quattro di terzana duplicata.

Per andare ordinatamente, diciamo subito, anche per la storia, come il Golgi, abbia parimenti descritto, pel primo, il parassita della terzana lieve, che Marchiafava e Bignami chiamano *comune*, appunto per distinguerlo da quello della terzana estivo-autunnale. La distinzione dei tipi clinici, da attribuire a questa forma di

malaria è suggerita appunto dall' autorità dei precedenti autori, è questa: terzana comune; terzana doppia o quotidiana di origine terzanaria e febbri irregolari e sub-continue.

È la forma di malaria più diffusa in tutto il mondo. È più specialmente diffusa nei paesi di malaria mitissima, in tutte le stagioni, come in Germania, in Lombardia ecc.; egualmente diffusa come nei paesi di malaria grave, ma principalmente in primavera. Questo almeno sostengono alcuni autori, ma vi è di vero che, nei paesi di malaria grave, questa - terzana appare egualmente frequente anche in estate ed in autunno, come avviene nella campagna romana (Celli, Martirano), nella provincia di Catania (Feletti). In verità nel Mezzogiorno d'Italia, in estate e in autunno le terzane estivo - autunnali sono assai prevalenti sulle terzane lievi.

Infatti, Martirano, nel 1900, in Capitanata, sul totale complessivo delle febbri malariche, trovò appena il 10 per $^0/_0$ di terzane lievi, ed il 10 per $^0/_0$ sulle infezioni primitive; e per alcuni anni successivi lo stesso osservatore, con quella lucidità e quella precisione che tanto lo distinguono, non ebbe mai a riscontrare, nelle sue osservazioni, una cifra più alta dalla precedente. Su 79 casi. a Trinitapoli (Foggia), non osservò che quattro casi appena di terzana lieve, nel 1900.

Il Campeggiani, a Roma, nello stesso anno, su venti casi ne trovava tre di terzana lieve; il Celli, su 35 casi, 14. Mentre lo stesso Martirano, a Piano di Salerno, su 32 casi di malaria, due soli di questa terzana; e il Tanzarella a Specchia (Lecce), su 74 casi, 8 di terzana lieve. In cifra più generica, nell'Italia Settentrionale, regione di malaria lieve, si suole riscontrare il 64, il 65 per $^0/_0$ di casi di terzana lieve, mentre questa cifra deve salire all' 85 per $^0/_0$ nell'Italia Meridionale. Ma non è a dire che tali cifre si conservino costanti per tutti gli anni; si hanno infallibilmente quelle varianti che nessuna legge, per ora, può precisamente spiegare. Mentre in provincia di Salerno, per esempio, nel 1899, queste terzane pigliavano una cifra del 50 per $^0/_0$; nel 1900 scendevano al 15 per $^0/_0$. E così, a Brindisi (Tanzarella) nel 1901

riscontra l'11 per $^0/_0$ di terzane lievi su tutte le febbri malariche, mentre nel 1902, il 50 per $^0/_0$. Alle osservazioni del Tanzarella in data del 1901 coincidono quelle di Labranca, di Trinitapoli, che riscontrò il 12 per $^0/_0$ di terzane lievi. Su 354 casi, in complesso, di febbri malariche il Labranca non osservò che 43 casi di terzana lieve. Dalle nostre osservazioni fatte in Calabria, negli anni 1903, 904, 905 ed in Puglia negli anni 1906 1907, 1908; dalla revisione delle statistiche in gran numero di comuni, specie in questi ultimi anni in Puglia, e dalla quotidiana, annuale diretta osservazione nostra, i dati precedentemente esposti hanno la più onesta conferma. Ed una valida conferma è da dare unanimamente al tempo in cui questa si presenta, cioè, in primavera.

Ci pare che un certo rapporto fra il numero di queste febbri e le grandi epidemie vi debba pur essere. Il prevalente numero delle febbri lievi dovrebbe essere un indice di lieve epidemia, come è sempre e dovunque segno di grave intensa epidemia la prematura prevalenza delle febbri estivo-autunnali. Negli anni di grave epidemia, per esempio — 1868, 1888, 1899, 1901, 1905 — le terzane lievi sono state in minor numero delle terzane gravi, anche nei periodi in cui le prime dovrebbero avere la notata prevalenza. Infatti, in Basilicata (Bochicchio) nel 1901, in giugno, osservava fra i 44 casi di malaria, 20 di estivo-autunnale, 20 di terzana lieve, 4 di quartana, mentre nell'ottobre i casi di terzana lieve non raggiungevano che il 6 $^0/_0$.

È noto come l'intero ciclo di sviluppo del parassita della terzana lieve, si compia, in media, in 48 ore. I tre stadii comuni alle febbri malariche sogliono disegnarsi nella terzana lieve, con frequente precisione, ma non con assoluta precisione. Il brivido non è propriamente il classico brivido della terzana lieve, poco lungo e poco intenso, ma simula qualche volta il brivido della quartana, molto prolungato e molto intenso, come non è assolutamente raro che il brivido sia sostituito solamente da qualche lieve sensazione di freddo. L'attacco che suole essere breve, è, in alcuni casi, molto lungo e mentre, in generale, tale

attacco non è mai accompagnato da sintomi gravi, nei bambini o nei vecchi, invece, tale attacco può essere accompagnato da sintomi gravissimi. Non dimenticherò le allarmanti convulsioni di una creatura del Capo stazione di Guardavalle e la presunta meningite del figliuoletto di un mandriano dello stesso comune. E nella terzana lieve, il giorno da assegnare completamente all'apiressia non è sempre apirettico. Ma i lievi attacchi febbrili di questi giorni son ben trascurati e trascurabili, onde raramente avviene che la terzana lieve, sia confusa con una altra, con altre forme cliniche. Non è esatto, infine, dire che gli attacchi della terzana lieve si verifichino costantemente di giorno. Questa minuta differenza di tempo noi non abbiamo osservata.

Questo è quanto osserviamo riguardo alla terzana, in generale. Sulla frequenza della terzana doppia nel Mezzogiorno, per quei casi che noi abbiamo avuto l' opportunità di studiare, diciamo com'essa sia frequente fra noi molto più di quanto comunemente si creda. Per la diagnosi esatta di questo tipo clinico, noi raramente abbiamo avuto bisogno dell' esame del sangue, poichè la semplice storia ed osservazione clinica, per chi abbia una buona pratica fra i malarici, basta a delucidare chiaramente il caso in osservazione: la curva termometrica da una parte, quella che incide in ore fisse e costanti i parossismi del primo e del terzo giorno e quelli del secondo e del quarto giorno e la somministrazione di chinino, dall'altra, capace di distruggere — come il Golgi pel primo e sapientemente ha dimostrato — (chè s'è somministrato poco prima dell' accesso, distrugge una generazione parassitaria che questo accesso produce, senza turbare), almeno che la dose di chinino non sia molto elevata, la generazione parassitaria in fine di sviluppo — quella che produrrà l'eccesso del giorno seguente — valgono a dimostrare la precisione di una diagnosi fatta anche senza il microscopio.

Tra le enormità dei casi di malaria, osservati specie nello scorso anno 1907, abbiamo anche avuto qualche trasformazione di terzana doppia in terzana semplice e viceversa, e ciò, in una improvvisazione niente aspettata e non provocata neppure dal chinino.

La Signora di un prefetto dolle Puglie, sofferente di una terzana doppia caratteristica — ciò che era stato forse ragione, per un medico provinciale, di pretendere dagli ufficiali sanitari della provincia denunzie numerose e specifiche dei casi di malaria e possibilmente... anche di terzana doppia — Signora che mal tollerava qualunque dose di chinino, ha visto, con sua bella sorpresa, andar via una febbre, che era appunto la più forte e non la più debole, come suol verificarsi; e la febbre evidentemente era scomparsa in virtù di una consigliata iporalimentazione. Non c'è capitato, infine, di confonderci sugli accessi anticipanti e sub-entranti, forse perchè non son capitati a tal riguardo dei casi difficili. In quanto alle febbri irregolari e sub-continue, di origine terzanaria, veramente non abbiamo che cosa aggiungere di specifico, poichè non ne abbiamo mai osservati.

Conchiudiamo, invece, questo paragrafo, dicendo che, in complesso, la terzana semplice è meno frequente della terzana doppia, che, comunque, recidiva meno della quartana e dura meno di questa e più facilmente di questa può guarire spontaneamente.

E tale, insomma, l'infezione terzanaria, da non lasciare serie successioni morbose e da dare alcune gravi complicanze. Le gravità frequenti le abbiamo già menzionato; certo è che la terzana non dà accessi perniciosi propriamente detti. Colla terzana si uniscono facilmente altre forme cliniche della malaria, dando delle infezioni miste molto bizzarre. Teniamo presenti i casi osservati da Bastianelli, Bignami, Marchiafava, ma noi non ne abbiamo esatta nozione personale.

Se nell' *infezione terzanaria* si fa l' esame del sangue poco dopo l'accesso febbrile, si vedono nei globuli rossi i giovani parassiti di piccole dimensioni, aventi il diametro di circa un quinto a un quarto del globulo stesso; hanno aspetto alquanto diafano e bianchiccio, e contorno poco marcato rispetto alla sostanza del globulo rosso: però si riconoscono con facilità per il vivace movimento ameboide, di cui sono dotati, movimento più vivace che non nelle forme simili quartanarie. I pseudopodi sono

sottili e molto lunghi, e spesso si vedono spingersi fin quasi alla periferia del globulo rosso: qualche volta sono così sottili, che può sfuggire la connessione loro con il corpo del parassita se nonchè, seguendoli con attenzione, si vedono ritrarsi, mentre altri pseudopodi vanno solcando la sostanza del globulo rosso in altre direzioni. Le forme di sviluppo alquanto più inoltrato presentano già granuli finissimi di pigmento nero, che tendono ad accumularsi verso le estremità dei pseudopodi, di solito lievemente ingrossate. I globuli rossi contenenti queste forme giovani già si differenziano alquanto dai normali; hanno meno spiccata, che non questi, la tendenza a raggrinzarsi. e sembrano alquanto ingranditi.

Nel giorno di apirissia (cioè, al principio della seconda giornata di sviluppo del parassita) si trovano i corpi ameboidi notevolmente ingranditi, fino ad occupare $^1/_2$ a $^2/_3$ del globulo, ricchi di abbondanti granuli di pigmento e dotati di movimenti ameboidi, ma meno vivaci che nella fase più giovane. I granuli pigmentati si vedono muoversi vivacemente, e mutar di posto, come se fossero trasportati da correnti plasmatiche, anche quando il contorno del corpo parassitario non si modifica in modo notevole. I globuli rossi, contenenti il parassita, sono divenuti molto pallidi e notevolmente più grandi degli altri.

L'aumento di volume del parassita e del globulo si può seguire per tutto il giorno di apirissia. Il globulo rosso può divenire così pallido, che appena si riesce a distinguerne il contorno. L'accrescimento del parassita di rado è tale da superare i $^4/_5$ del globulo ospite.

A questa fase di vita succedono quegli intimi mutamenti che precedono la segmentazione e la segmentazione stessa, la quale coincide con l'insorgenza del nuovo accesso.

Secondo il Golgi, negli accessi forti la segmentazione, cominciando poco prima dell'inizio della febbre, si protrae per 1-2 ore di febbre sviluppata: negli accessi lievi, invece, la segmentazione pare si compia in precedenza. La segmentazione si compie, secondo il Golgi, in vari modi: egli ne distingue tre forme:

1.ª Forma. Il pigmento si raccoglie nel centro del corpo pig-

mentato adulto, quindi, la parto periferica del corpo stesso si differenzia costituendo come un anello intorno a un disco centrale pigmentato, poi la sostanza di questo anello si segmenta in quindici a venti corpicciuoli, da prima ovali, poi globosi, che si dispongono a corona intorno al detto residuo di sostanza ialina, in cui è raccolto il pigmento.

2.ª Forma. Il pigmento si riduce al centro in un ammasso stipato, ed intorno ad esso il corpo parassitario si segmenta tutto dando luogo ad un accumulo moruliforme di corpicciuoli, corrispondente alle forme di scissione, descritte già prima di Golgi da Marchiafava e Celli.

3.ª Forma. Nel corpo pigmentato adulto si osserva la formazione di nn vacuolo, dentro il quale si trovano uno o due globetti ialini. Ma questi globetti sono giovani parassiti? Il Golgi accenna a questa forma in modo molto dubitativo, e non si pronuncia nettamente sopra il suo significato. Le ricerche posteriori hanno giustificato questa riserva.

La forma di moltiplicazione, che è ovvio vedere nella terzana, è quella che corrisponde alla seconda di Golgi. La prima forma non è stata veduta da altri osservatori (per. es. da Antolisei). La terza forma deve essere interpretata, secondo gli studi ulteriori, come il risultato di un processo degenerativo.

Ricordiamo ancora che altre modalità, nell'aspetto delle forme di scissione sono state descritte. Così, Celli e Guarnieri hanno disegnato corpi in scissione, nei quali il pigmento, in luogo di essere raccolto, si trova disseminato tra i corpicciuoli figli. Può anche il pigmento non raccogliersi in un unico cumulo, ma in due o in tre, ecc. Non di rado il pigmento non si raccoglie al centro, ma in un punto vicino alla periferia della massa parassitaria. È più importante conoscere la possibile esistenza nella terzana di sporulazioni piccole, formate di cinque a dieci spore raccolte intorno a pochi granuli o ad un solo granulo di pigmento, invadenti appena la metà o poco più del globulo rosso: sono molto simili alle forme di scissione dei parassiti estivi, senonchè hanno spore più grosse. Tali forme sono state vedute da Bignami e Ba-

stianelli in alcune terzane anticipanti e quotidiane irregolari di origine terzanaria.

Non tutti i corpi pigmentati della terzana giungono a moltiplicarsi. Se ne vedono molti i quali raggiungono un volume maggioro di quello delle forme moltiplicantisi, e diventano grandi perfino due o tre e anche più volte un globulo rosso. Coll'esame microscopico si può seguire, non di rado, un processo di vacuolizzazione e di disgregazione in sferule ialine di queste forme, che deve essere considerato come di natura degenerativa. Altri si convertono, durante l'osservazione microscopica, in corpi flagellati, sulla frequenza dei quali, come facenti parte del ciclo di sviluppo dei parassiti terzanarii, specialmente Antolisei ha richiamato l'attenzione.

A differenza di quel che è stato detto per la quartana, le forme adulte del parassita *tendono nella terzana ad accumularsi negli organi interni,* come è stato dimostrato da Bignami e Bastianelli per mezzo di metodiche punture di milza. Così nella milza si trovano, in maggior numero che non nel sangue del dito, le forme di scissione, e si vedono accumulate in gran numero dentro i globuli bianchi le sferule pigmentate e ialine, risultanti verosimilmente dalla disgregazione dei corpi adulti, e i blocchi di pigmento che restano liberi dopo la disgregazione delle forme sporulate.

Un fatto importante a conoscere, per chi esegue un esame a scopo diagnostico, è che non sempre si riesce a trovare nel sangue del dito le forme di scissione: la qual cosa trova la sua spiegazione nelle osservazioni riferite sopra. Ciò è occorso a tutti quelli che hanno seguito accuratamente, anche per vari attacchi di seguito, delle terzane miti (Antolisei, Mannaberg, ecc.). Al contrario, è rarissimo che si veda nel sangue del dito qualche forma di scissione senza che poi segua l'attacco febbrile, come hanno notato Celli e Guarnieri: mentre è più facile vedere scissioni senza febbre nelle quartane che vanno esaurendosi.

Ma non solo può occorrere di non trovare forme di scissione circolanti, ma anche di non trovare affatto parassiti, specialmente

nei primi accessi di una terzana mite. Ciò fu notato da Antolisei nei primi accessi di una terzana sperimentale, e noi possiamo confermarlo per la terzana spontanea. Nelle recidive, invece, e anche nella terzana primitiva, dopo varii attacchi, si trovano sempre i parassiti caratteristici nel sangue, anche se la febbre è mite.

Ottenuta l'apiressia con la chinina o anche cessata la febbre spontaneamente, c'è occorso varie volte di vedere nel sangue le grosse forme disgregantisi, di cui sopra abbiamo parlato, le quali possono permanere come uniche forme rappresentanti dell' infezione in via di spegnersi (Bastianelli e Bignami) anche per vari giorni. Insieme a queste si possono pure trovare globuli bianchi pigmentati.

Sempre dal punto di vista diagnostico, ci resta a richiamare l'attenzione sulla presenza di sferule pigmentate di varia grandezza, che si trovano quasi sempre libere nel plasma, del sangue terzanario. Sono importanti per la diagnosi, perchè qualche volta si trovano sole, anche quando non si riesce, ad un esame attento, a trovare alcuna forma parassitaria endoglobulare. Queste sferule fatte di sostanza ialina, con pigmento, in piccoli granuli vivacemente moventisi, hanno un aspetto caratteristico, e permettono per sè sole ad un occhio esperto di far la diagnosi di infezione terzanaria. Esse non sono, almeno in massima parte, che parassiti fuoriusciti dal globulo rosso. Non di rado accade di assistere a questa fuoriuscita durante l'esame microscopico: si vede allora il parassita come far ernia fuori del globulo, il quale all'improvviso si scolora, e il corpo ialino pigmentato resta libero prendendo la forma sferica. Qualche volta, nel momento della fuoruscita, si ha l'impressione che il globulo rosso scoppi. Può anche fuoriuscire una parte sola del corpo pigmentato endoglobulare, che si separa per strozzamento della parte rimasta dentro il globulo. Ora vi son ragioni per credere che lo stesso fatto possa avvenire anche nel sangue circolante.

Come risulta già da quanto si è esposto, anche per la terzana vale la legge di Golgi, che la *moltiplicazione di un gruppo di parassiti coincide con l'inizio di un accesso febbrile.* All'esame

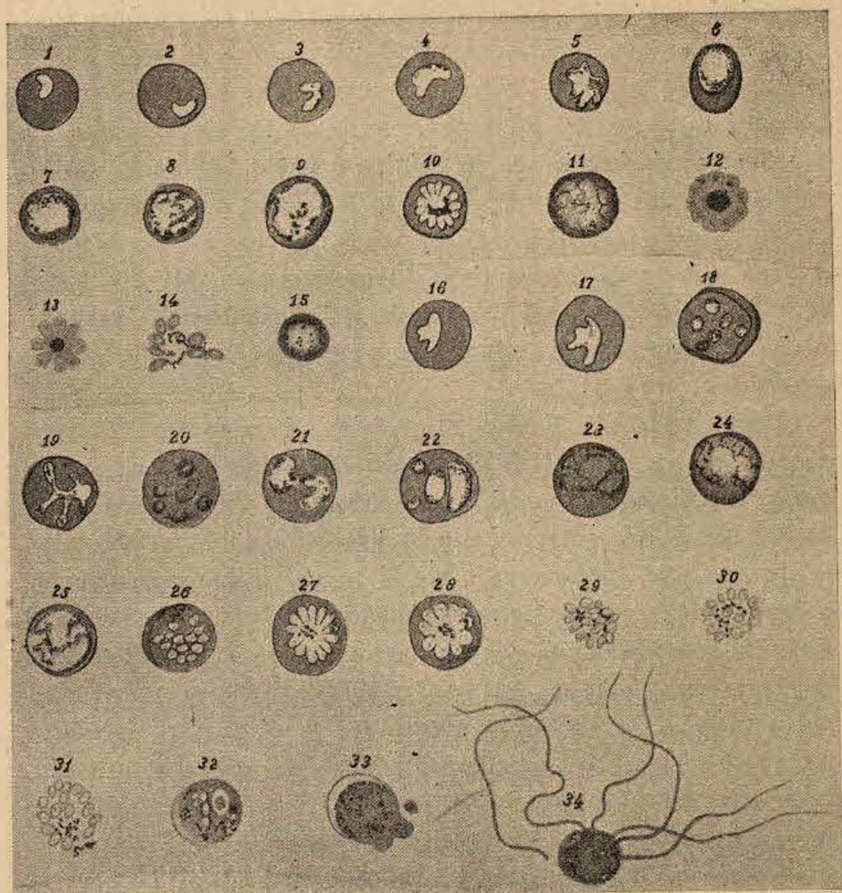



Fig. 2.ª

da 1 a 15 — Parassiti della quartana, veduti a fresco ($^1/_{12}$ Immers. omog. Zeiss).
10 e 11 — Parassiti endoglobulari con segmentazione compiuta.
12 a 24 — Forme di segmentazione (sporulazione) libere nel plasma; nelle fig. 13 e 14 le singole gimnospore tendono ad allontanarsi l'una dell' altra.
15 — Corpo pigmentato con pigmento disseminato irregolarmente.
16 a 34 — Parassiti terzanari, veduti a fresco ($^1/_{12}$ Imm. Omog.).
12 a 15 — Forme di sviluppo del parassita fino al corpo pigmentato adulto.
26 a 28 — Forme endoglobulari di segmentazione (sporulazione).
19 a 31 — Forme di sporulazione libere.
33 e 33 — Corpi pigmentati grossi, sterili per l'uomo (gameti terzanarii).
34 — Flagellato terzanario (micro-gametocito) con 6 pseudaflagelli (filamenti mobili). (Da un preparato tenuto in camera umita). (Marchiafava e Bignami).

a fresco le forme di scissione già compiuta, si possono vedere anche due o tre ore prima dell'attacco; non 5 o 6 ore prima, come avviene nella quartana. Invece, nei preparati opportunamente colorati per lo studio della struttura, anche più di 6 ore prima dell'accesso si vedono già le prime fasi di divisione del nucleo in 4,6, ecc.

Nelle terzane doppie si trovano nel sangue due gruppi di parassiti, che maturano a circa 24 ore d'intervallo: sicchè se si fa l'esame, per es., in vicinanza dell'inizio di un attacco, si trovano forme in via di discussione o già scisse, e parassiti endoglobulari che sono a circa metà del loro sviluppo, e che divenuti maturi si divideranno e daranno la febbre il giorno seguente. Nelle terzane anticipanti probabilmente la causa dell'anticipazione si deve cercare in un più rapido ciclo di vita dei parassiti. Per quelle terzane anticipanti, che vanno progressivamente aggravandosi, ci pare verosimile la seguente interpretazione di Feletti: in tutte le terzane si possono trovare forme di scissione qualche ora prima che scoppi la febbre, mentre si seguitano poi a vedere nel principio di questa: ora, quanto più la carica parassitaria è forte, si può ritenere che tanto più presto si accumuli nel sangue il materiale necessario per dar la febbre, onde l'anticipazione. Senonchè; non sempre un'anticipazione degli accessi va congiunta con la gravità dell'infezione, e rispettivamente con l'abbondanza del reperto parassitario (Marchiafava e Bignami).

Fin dai tempi d'Ippocrate, fra le diverse forme di malaria ne veniva nettamente distinta una, più grave, più lunga e più facile alla sub-continuità e che appariva con costanza quasi infallibile in alto numero di casi, nei mesi estivi ed autunnali e mai nei climi relativamente freddi, sempre, invece nei climi temperati, cominciando ad apparire dopo i forti calori, quando a questi specialmente era seguita la pioggia o un raffreddamento dell'atmosfera.

Tali nozioni, consacrate dall'antichità, sono state sempre più confermate nei secoli futuri, fino ai nostri anni, in cui la parassitologia malarica ha pienamente confermato i quadri clinici dei vec-

chi osservatori, con la scoperta di uno speciale parassita di queste febbri, coincidente appunto con l'epoca, con la temperatura, coi cicli febbrili notorii. Riconosciute anche dai moderni osservatori come il gruppo delle febbri più gravi, fu loro conservato come abbiamo precedentemente detto il nome di estivo-autunnali.

Vi è di vero che, fino alla scoperta dei parassiti della malaria, una enorme confusione regnava nel precisare i diversi tipi clinici appartenenti a questo gruppo di febbri; confusione determinata dalle più contraddittorie interpetrazioni, e dai significati più diversi che spesso raccoglievano per fino forme Cliniche che non erano propriamente malariche.

Per opera del Torti, veramente—quantunque lo Sternberg, il Dutroulau, il Sydenham avessero già lungamente scritto e discusso al riguardo — è cominciata a farsi un po' di chiara luce in questo capitolo della malaria. Egli che, per primo, diviso la terzana in benigna e maligna, facendo derivare da quest'ultima le perniciose che divideva in solitarie e comitate. Sarebbe ora troppo lungo riassumere solamente le innumerevoli ricerche, praticate per precisare le febbri estivo-autunnali dal punto di vista etiologico, clinico ed epidemiologico. Da Baccelli, che dal 1866 cominciava a studiare calorosamente il grave problema della malaria, ai più giovani ed autorevoli ricercatori della scuola romana, vi è tutta una epopea di magnifiche ricerche e di sereno polemiche alle quali, certo, non è mancato il valido e pregevole contributo degli stranieri.

Colin e Laveran sopratutto, e quindi, Kelsch, Kiener, Griesinger, Sternberg, Schellong, Annesby Sacharoff, Canalis, Welch e Thayer, pigliarono gran parte al dibattito su questo argomento. Ma fu nell'estate del 1889 che Marchiafava e Celli, per la prima volta, chiaramente differenziarono il parassita delle febbri estivo-autunnali, e ne descrissero la morfologia e la biologia, mettendo le varie fasi di sviluppo in rapporto coll'andamento della febbre. Questi AA. « delimitarono il gruppo delle febbri estivo-autunnali per i caratteri endemiologici, clinici e parassitari. Quando ai parassiti produttori di queste febbri, riconobbero che essi sono così distinti da quelli delle febbri, terzana semplice e quartana, che al primo

esame microscopico si può fare la diagnosi differenziale. Questi parassiti si presentano, da principio, come piccole amebe endoglobulari senza pigmento, di volume di $^1/_8$, $^1/_5$ di un globulo rosso, talora dotati di vivaci movimenti ameboidi e aventi la proprietà dt prendere in riposo la nota forma anulare; coll'avanzare dell'accesso febbrile i parassiti presentano finissimi granuli di pigmento ed il loro movimento si fa meno vivace; nella fine dell'accesso si vedono spesso i parassiti, fattisi rotondeggianti, sempre piccoli relativamente a quelli delle altre febbri, contenere un blocchetto di pigmento generalmente al centro: ed egualmente nella fine dell'accesso si vedono molti dei parassiti descritti in globuli rossi rimpiccioliti, deformati a contorni irregolari (globuli rossi ottonati); queste forme parassitarie presto dileguano e al nuovo eccesso si rivedono le piccole amebe senza pigmento endoglobulari. Sopra un altro fatto, proprio a questa varietà parassitaria, richiamarono l'attenzione gli AA., nel fatto, cioè, che la sporulazione non si vede, nella grande maggioranza dei casi, nel sangue del dito: la sporulazione di questi parassiti avviene in alcuni dei visceri interni, come si potè giudicare dall'esame degli organi dei morti di perniciosa, comparandolo con quello del sangue della cute, fatto poco avanti la morte e dall'esame del sangue della milza aspirato durante la vita. Infine, aggiunsero che, quando la infezione ha durato qualche tempo, specialmente nell'autunno, allora si vedono nel sangue le forme semilunari, delle quali può seguirsi in tutti gli stadii lo sviluppo endoglobulare ».

I fatti stabiliti dai precedenti autori furono generalmente accettati, quantunque non siano mancati dei piccoli contradditori, (Canalis, Antolisei, Angolini, Bastianelli, Bignami, Grassi e Feletti) posati su alcune particolarità del parassita, sul suo ciclo ecc., tali che spinsero il Marchiafava e il Bignami a ritornare calorosamente sull' argomento, precisando le febbri estivo-autunnali in due tipi fondamentali: quotidiano e terzanario. In conclusione, da tutte le ricerche, eseguite dopo le pubblicazioni del Marchiafava e Celli, risulta che « mentre tutti gli autori hanno confermato che esse, comprese le perniciose, sono dovute alla specie parassi-

tasia da loro descritte, quanto al decorso clinico, alcuni si contentano di considerarle come irregolari; altri, pur ammettendo che tali febbri non siano nettamente periodiche, che gli accessi pel loro prolungamento e per la subentranza, tendono a confondersi, donde la subcontinuità, descrivono uno o due tipi febbrili, il quotidiano ed il terzanario, in rapporto coi quali sono anche notati i mutamenti del ciclo o dei cicli parassitarii. Ad ogni modo, per quanto diversi siano i concetti degli autori sul decorso clinico di queste febbri e sul modo di considerare e di ricostruire il ciclo biologico del parassita, è certo che, dopo la scoperta di questo, coll'aiuto dell'esame del sangue, i nuovi lavori sulla clinica delle febbri gravi da malaria, ne hanno meglio dilucidato le varie sindromi e la patogenesi, ed hanno condotto alla eliminazione di tutte quelle forme febbrili che erroneamente si ritenevano di natura malarica, ma che si distinguevano già da quelle, veramente tali, per il decorso, la resistenza ai preparati di chinino, ecc. Tali febbri, anche ora, sebbene più raramente, si ritengono malariche in alcuni paesi palustri, da quei medici che non tengono in questo valore i nuovi mezzi diagnostici ».

È notorio come le vaste ed intense epidemie malariche del Mezzogiorno siano date principalmente dalle febbri estivo-autunnali. Notorio, adunque, come, per ragioni di clima, di topografia, per condizioni, adunque, atmosferiche e telluriche e per altre molte condizioni sociali, i parassiti delle febbri estivo-autunnali — oltre ad essere nelle nostre provincie in un numero assai prevalente sugli altri parassiti delle febbri lievi — abbiano una potentissima ed ostinata virulenza, resa più grave dalla debilitazione organica generale determinata da quei fattori che abbiamo di già lungamente esaminati.

Basti scorgere rapidamènte i comuni dati epidemiologici sulla malaria nel Mezzogiorno d'Italia, per convincersi come, evidentemente, per una strana e raccapricciante fatalità — che noi, del resto, spieghiamo senza sforzo — anche i parassiti della malaria siano più ostinatamente e ferocemente contro il Mezzogiorno d'Italia!

Da Luglio a Novembre ed anche e Dicembre i casi di febbre estivo-autunnale in tutte le nostre provincie, solo con qualche lieve diversità, occupano costantemente il 70 e 80 e spesso anche il 90 %, fra i casi complessivi della infezione. In questi tre ultimi anni nelle tre provincie pugliesi, ma più specialmente in provincia di Foggia, (Cerignola, Trinitapoli, Ortanova, Troia, Torremaggiore, San Nicandro Garganico ecc.) abbiamo potuto constatare quotidianamente questi dati generali. Dati che, del resto, sono quasi anche pienamente confermati da altri osservatori. Martirano, nel 1899, a Trinitapoli, a Margherita e a S. Ferdinando; nel 1900 a Trinitapoli, a S. Ferdinando, a Margherita, Cerignola, Bartetta, compilava la seguente formula sulle infezioni primitive: terzana grave, 70 %, quartana 20 per %; terzana 10 %. Nella stessa provincia di Salerno, dove non v'è, in complesso, malaria tanto grave, lo stesso Martirano su 31 casi di malaria ne ha riscontrati 26 di terzana grave; Tanzarella, a Lecce, su 74 casi osservati 56 di terzana grave; il sottoscritto a Brindisi, su 49 casi osservati, 47 risultarono affetti di terzana grave con ripetuto controllo dell'esame del sangue. Tra Bari e Locorotondo, Sturni, su 80 casi di infezione tra i ferrovieri, 77 ne trovò di terzana grave. In provincia di Catanzaro (Guardavalle, Badolato, Soverato, Cutro, Cotrone ecc,) la percentuale dell'estivo-autunnale non resta mai al disotto del 75 %. Negli anni di grave epidemia questi dati sono veramente un poco diversi di quelli degli anni di lieve epidemia. Infatti, nel 1899, nel 1901, nel 1905 in alcune zone del Mezzogiorno, si è potuto stabilire, per esempio, questo rapporto: terzana lieve 11 %, quartana 5 %; estivo-autunnale 83 %. Questi numeri corrispondono nel 1902 rispettivamente a: 50 %, 10 % e 40 %. E ancora, volendo ripresentare con cifre le coincidenze di questa forma clinica coi diversi mesi dell'anno, ricordiamo come, 354 casi d'infezione estivo-autunnale, in una annata epidemica, dentro una zona eminentemente malarica, sono così comparsi: Agosto, casi 103; Settembre 100; Ottobre 81; Novembre 48; Dicembre 22. Ed ancora (Bochicchio) 97 casi di terzana grave in piccolo paese

(Basilicata) sono così comparsi: Luglio 10, Agosto 43, Settembre 28, Ottobre 7.

Sulle varie forme cliniche dell'infeziono estivo-autunnale per le quali, ben inteso, accettiamo, senz'altro, la classifica di Marchiafava e Bignami — febbri intermittenti regolari e semplici, febbri regolari e subcontinue e febbri perniciose — abbiamo specificatamente da aggiungere molto poco a quanto da tutti i trattati si è detto o si dice a riguardo. Il Mezzogiorno d'Italia è l'immensa e luttuosa culla delle febbri estivo-autunnali; perciò tutto quanto possa dirsi riguardo a quest'argomento, ha sicuro riscontro tra noi, data l'enorme vastità del campo clinico e le interminabili osservazioni che vi si possono facilmente praticare.

Così, in una infinità di casi, specialmente in Capitanata, e più particolarmente tra gli ammalati tenuti in osservazione durante il decorso anno 1907 a Zapponeta (Manfredonia), Foggia città, Cerignola, stazione di Bovino e di Montaguto, masserie di Rignano, di Ripalta e di Lesina, abbiamo visto disegnare i famosi cinque studî della curva termica di questo tipo terzanario maligno, con una precisione sorprendente: invasione febbrile, periodo di bizzarre oscillazioni, pseudo-crisi, elevazione precritica, crisi. Accesso lunghissimo, spesso di quaranta ore, con una apiressia di poche ore, quasi inosservabile agli ammalati, che restano in preda a disturbi nervosi e gastrici abbastanza gravi. Non son mancate alla nostra osservazione quelle modificazioni della curva dell'accesso comune, consistenti nella mancanza di una netta elevazione iniziale (tre casi a Foggia); nella mancanza di una netta elevazione precritica (un caso a Cerignola); nell'esagerazione della pseudocrisi (quattro casi a Rignano e Lesina) ed anche nella breve durata dell'attacco (due casi a Foggia); nel prolungamento dell'accesso (due casi a Zapponeta, un caso alla masseria di Rignano; un caso a Vaccarella). Non meno frequenti anche delle modificazioni nelle successioni degli accessi, con una anticipazione, con un ritardo, con delle oscillazioni nel periodo interposto fra i due attacchi; col raddoppiarsi degli attacchi stessi. Onde la risultante di curve termiche di ben difficili interpetrazioni. E poi, veramente,

per gli altri stadî della febbre (freddo, calore, sudore) niente di molto diverso, di quello della terzana primaverile, tolto, beninteso l'enorme aggravamento di tutti quei sintomi che in questa terzana primaverile sono lievi od inosservabili. Perciò troviamo cefalea intensissima, intenso dolore negli arti e nei lombi, prostrazione, ambascia epigastrica, lingua impaniata, sete intensa, nausea, vomito, diarrea, insonnia, epistassi. Polso frequente, spesso dicroto, respirazione affannosa, viso avvampato, occhi iniettati e lucenti, dolore di testa insopportabile. Tumore splenico, palpabile fin dal secondo accesso. Marchiafava e Bignami hanno ben precisato questo tipo clinico, anche dal punto di vista parassitologico e sono fallite le opposizioni fatte loro su quest'ordine d'idee. In quanto alla quotidiana estiva, difficilmente nascono confusioni colle quotidiane di origine terzanaria e quartanaria. È vero che gli attacchi sogliono essere brevi, ma ordinariamente questi si prolungano, anticipano e ritardano disordinatamente con sintomi ora più, ora meno gravi, ma che combaciano perfettamente con quelli della terzana grave ai quali abbiamo accennato. Può presentarsi, ripetiamo, abbastanza mite, fino al punto da guarire spontaneamente; ma può presentarsi anche perniciosa e quando è così grave e non curata, può durare molti giorni. Nelle recidive, questa quotidiana si designa più nettamente che nelle primitive. Sarebbe superfluo citare quanti, dove e quando abbiamo osservato di questi casi nei nostri lunghi anni di osservazione.

Assai di frequente abbiamo anche osservato di quelle febbri irregolari intermittenti con curve di accessi i più bizzarri, con successioni disordinate e quasi imprecisabili.

Tutto quanto può dare la variabilità della durata di vita dei parassiti, variabilità, come è noto, comunissima, appunto tra i parassiti delle febbri estivo-autunnali è facile osservare.

Un grande interesse tra le nostre popolazioni intensamente malariche, sia per la loro frequenza che la loro gravità hanno le febbri sub-continue estivo-autunnali, così battezzate da Baccelli e caratterizzate da curve prolungate di febbre malarica genuina, nelle quali i singoli attacchi non siano separati da completa apiressia.

Queste febbri, date dalle intermittenti estivo-autunnali, per prolungamento, per anticipazione e sub-entranza, o per raddoppiamento degli accessi, facili a diagnosticarsi, se dipendenti da terzana lieve e quartana, sono, invece, difficili a diagnosticarsi, se dipendenti dall' estivo–autunnale. Il chinino è, in questi casi,

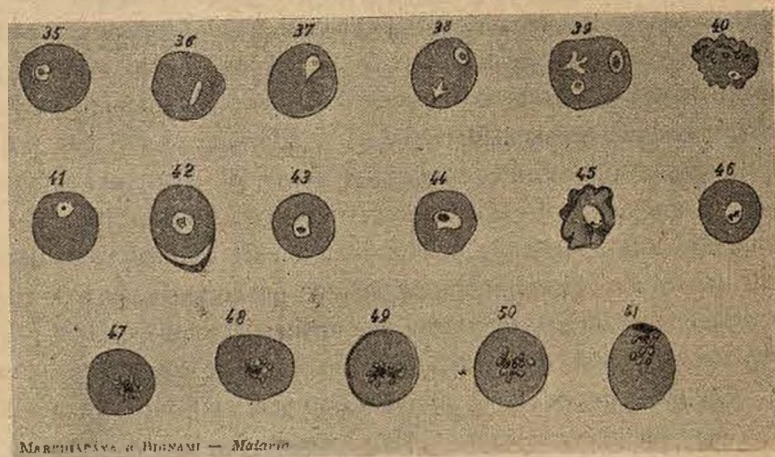



Fig. 3.ª

35 a 51 — Parassili estivo-autunnali. Ciclo di sviluppo fino alla sporulazione endoglobulare delle forme piccole.
35 a 39 — Forme discoidi, anulari e in movimento ameboide.
40 e 45 — Parassiti in globuli rossi ottonati.
42-45-46 — Forme adulte con pigmento raccolto in un piccolo accumulo.
47 a 51 — Forme di sporulazione molto piccole, endeglobulari con poche spore. (Marchiafava e Bignami).

specialmente, anche un ottimo mezzo diagnostico. Sono ordinariamente delle febbri molto gravi; durano più giorni, richiedono d'essere sollecitamente curate, chè sollecitamente comprometterebbero la vita degli infermi. I loro sintomi sono simili a quelli delle febbri gravi. La suddivisione che di esse si fa, di febbre subcontinua gastrica, tifoide, biliosa, pneumotica, emoglobinurica, ecc., trova nella pratica dei nostri colleghi meridionali, una larga e chiara casuistica, nella quale anche noi siamo discretamente educati.

L'esame del sangue nell'acme dell'accesso delle febbri estivo-autunnali fa vedere piccole amebe senza pigmento, di aspetto discoide o anulare, immobili o in vivace movimento ameboide, del volume di un ottavo e anche di un quinto di un globulo rosso. Le forme in movimento in breve tempo prendono successivamente gli aspetti più bizzarri, e dalla forma discoide o anulare, possono ritornare agli stessi movimenti ameboidi. Queste forme senza pigmento si continuano a vedere per tutto o quasi tutto l'accesso febbrile. Quando l'apiressia si avvicina, i parassiti cominciano a pigmentarsi con granuli finissimi di pigmento raccolto alla periferia, o ad aumentare di volume: si vedono quindi amebe, grandi in genere da un quarto ad un terzo di globulo rosso, pigmentate, di varia forma: le discoidi hanno spesso il contorno dentellato, e le mobili prendono figure strane, col contorno dendritico, ed hanno colore lievemente grigiastro. I globuli rossi, che contengono i parassiti, o sono normali, o si presentano rimpiccioliti, raggrinzati, di colore giallo-cupo, detti perciò *ottonati*: questi ultimi aumentano sempre più di numero con l'avvicinarsi del nuovo accesso. Si veggono inoltre forme parassitarie endoglobulari, grandi per lo più un terzo di un globulo rosso, rotondeggianti, immobili, colla massolina di pigmento nel centro o alla periferia: talora intorno ad esse si trova raccolto la emoglobina residuale del globulo rosso, rimanendo scolorata la parte periferica di questo. Quando nel sangue si vedono queste forme, e parecchi globuli rossi ottonati parassitiferi, si può pronosticare la imminenza di un nuovo attacco, il quale coincide colla maturazione di una nuova generazione parassitaria. Infatti, sebbene, come già è stato detto, nel sangue del dito raramente si veggano forme di scissione, dalla presenza di forme adulte con granuli di pigmento e con pigmento raccolto al centro, coincidente colla presenza dei globuli rossi parassitiferi *ottonati*, si può indurre con certezza che la scissione sta per avvenire o già avviene negli organi interni. Ciò è dimostrato dall'esame del sangue tolto in vita dalla milza, e dal contenuto parassitario dei vari organi, in quei casi d'infezione letale, nei quali, mentre il sangue della periferia contiene forme parassita-

rie con e senza pigmento, molte delle quali in globuli ottonati. la polpa splenica, i capillari del cervello, della mucosa intestinale, del grasso addominale ecc., contengono numerose sporulazioni. Le forme di scissione sono più piccole di quelle della terzana comune e della quartana: il numero delle spore varia da 12 a 20 o 24, raramente è maggiore o minore.

Fig. 4.ª

1 a 7 — Forme anulari discoidi ed ameboidi senza pigmento.
8 e 9 — Forme giovani in globuli rossi ottonati.
12 a 32 — Parassiti pigmentati in via di sviluppo, discoidi, anulari o sorpresi durante il movimento ameboideo.
33 a 41 — Varie alterazioni di globuli rossi contenenti parassiti adulti: raggrinzamento, mutamento di colore nell'emoglubina, ecc.
30 a 41 — Varie alterazioni di globuli rossi contenenti parassiti adulti: raggrinzamento, mutamento di colore dell'emoglubina, ecc. (Marchiafava e Bignami).

Al principio del nuovo accesso il reperto parassitario del sangue del dito suol divenire scarsissimo e in alcuni casi può mancare del tutto, mentre possono trovarsi globuli bianchi pigmentiferi anche numerosi. Ad accesso inoltrato si tornano a vedere

le amebe giovani, che vanno aumentando di numero col progredire dell'accesso, per compiere il ciclo di vita descritto.

Questo ciclo di vita, a *sporulazione spesso occulta*, a chi si limiti all'esame del sangue del dito, questo ciclo *pirogeno*, perchè in relazione colle varie fasi dell' accesso della terzana estivo-autunnale e colla successione degli accessi, nel modo descritto, è quindi della durata di circa 48 ore.

Ma oltre i fatti descritti, ve ne sono altri degni di nota, e che si rivelano all' esame del sangue; vi sono casi nei quali si osserva la presenza di forme adulte, entro globuli ottonati, con pigmento sparso o radunato in una massolina, non solo nel principio del nuovo accesso, ma anche per una buona parte di esso: tali forme possono essere in vario numero, generalmente sono più abbondanti negli accessi prolungati. Talora avviene che, ad accesso inoltrato, le forme adulte ricompaiono nel sangue del dito, ove non si trovavano più nel principio dell'attacco; e anche, sebbene raramente, può avvenire che si rinvengano forme nelle quali è iniziata la scissione o corpi già scissi. Queste ultime forme, specialmente nei casi gravi e negli attacchi prolungati, possono persistere nel sangue, anche fino all'elevazione precritica.

Queste ultime osservazioni inducono a ritenere che la sporulazione del parassita accada in un periodo di tempo piuttosto lungo, in modo successivo o per gruppi, donde l'attacco prolungato della terzana estiva, e le varie elevazioni che si osservano nella curva, compresa la precritica, la quale corrisponderebbe alla sporulazione dell'ultimo gruppo.

Si è detto che la fase apigmentata della nuova generazione dura, di regola, per tutto o quasi tutto l'accesso: ora vi sono casi, nei quali la pigmentazione può ritardare, e altri, nei quali è precoce: si vedono, cioè, in questi ultimi, le amebe svilupparsi pigmentandosi anche prima che l'accesso sia terminato, durante la elevazione precritica e la crisi. Tale sviluppo precoce si osserva di solito quando gli accessi tendono ad anticipare.

Infine occorre di vedere che nel periodo di apiressia precedente, un accesso, nel quale di regola si trovano forme adulte sole o

in grande prevalenza, si rinvengano anche forme giovani, le quali vanno poi gradatamente diminuendo di numero, mentre aumentano le forme pigmentate.

Nelle forme miti della terzana estivo-autunnale il reperto suol essere scarsissimo, tanto che non si riesce a seguire il ciclo parassitario. Poichè in questi casi il reperto è quasi sempre negativo sull'inizio e nelle prime ore dell'attacco e la nuova generazione comparisce solo ad eccesso inoltrato, ne segue che il numero relativamente maggiore di forme parassitarie si ritrovi nel l'apiressia. Nelle febbri lievi, che spesso sono irregolari, per la presenza di attacchi abortivi o incompleti, e che difficilmente si prestano allo studio, è possibile non trovare parassiti nel sangue, anche per 24 ore; mentre anche mancando i parassiti, si possono trovare circolanti scarsissimi globuli bianchi pigmentati, i quali permettono da soli la diagnosi di malaria.

Quando la infezione ha durato alcuni giorni, in genere otto, nove, dieci, di rado più presto o più tardi, compariscono nel sangue del dito *le formi semilunari* e talora anche tutte le altre fasi di vita, che, nel loro sviluppo endoglobulare, a questa forma si avviano; non che quelle che ne derivano, cioè, le rotonde col pigmento raccolto nel centro, e le flagellate, le quali, come si è detto altrove, non si formano nel sangue circolante, ma nel preparato dopo 15, 20 minuti da che è stato fatto. Notiamo ancora che tre o quattro giorni prima che nel sangue del dito compaiano i corpi semilunari, questi si riscontrano già nelle loro varie fasi di sviluppo nel sangue estratto dalla milza, Le forme semilunari aumentano ad ogni attacco febbrile, e rimangono sole per un tempo più o meno lungo, dopo cessata la febbre e scomparse le forme semilunari non compaiono nel sangue, se la produzione degli accessi febbrili venga presto interrotta con dosi sufficienti di chinina; ma se questo rimedio viene somministrato tardi, sembra che il passaggio del parassita in questa fase di vita sia facilitato; allora le forme semilunari compaiono e persistono nel sangue, mentre le altre forme parassitarie spariscono Ciò è dimostrato anche dalle osservazioni fatte sul midollo delle ossa in alcuni casi

di perniciosa, che terminano colla morte, dopo la scomparsa dei parassiti avvenuta per la somministrazione della chinina. Si è già detto che il midollo delle ossa sembra l'organo, nel quale avviene principalmente la formazione dei parassiti semilunari: ora, nei casi ricordati, mentre si trovano nei visceri scarsissimi parassiti febbrigeni o non se ne trovano affatto nel midollo delle ossa corte o piatte, e in quello delle lunghe, divenuto rosso, si possono riscontrare numerosissime forme semilunari in tutte le fasi del loro sviluppo endoglobulare. Queste forme si ritrovano nei globuli rossi già privi del nucleo; mentre non se ne veggono nei globuli rossi nucleati, anche quando di questi sia ricchissimo il midollo. Nei casi letali di perniciosa, quando l'infezione malarica durava da non lungo tempo, e la trasformazione ematoblastica del midollo giallo delle ossa lunghe, era per ciò soltanto iniziale, si può trovare in questo già progredito lo sviluppo delle forme semilunari.

Le ricadute e le recidive della febbre terzana avvengono, tanto nei casi in cui ha avuto luogo lo sviluppo dei corpi della fase semilunare, quanto nei casi, in cui questa è mancata. Ma ciò vedremo meglio appresso parlando della infezione malarica cronica. Vogliamo ricordare ancora che nelle prime recidive il tipo terzanario genuino, come noi l'abbiamo descritto, si riconosce spesso con ischiettezza maggiore che negli attacchi primitivi, i quali, confondendosi tra loro, spesso danno luogo alle forme subcontinue primitive.

L'esame del sangue invece, eseguito a febbre elevata, dimostra la presenza di un numero maggiore o minore di globuli rossi contenenti i piccoli parassiti ameboidi, mobili più o meno vivacemente, e immobili, di forma discoide o anulare. Lo stesso reperto si ha nel periodo del sudore. Durante l'apiressia i parassiti si modificano ingrandendosi e pigmentandosi, mentre la loro mobilità tende a diminuire: si trasformano così in corpicciuoli dotati di movimento torpido, con granuli finissimi di pigmento alla periferia, o in forme immobili contenenti particelle emoglobiniche finissime o finissime granulazioni pigmentarie. In seguito, si vedono forme parassitarie più grandi delle precedenti,

rotonde e immobili, con massolina di pigmento centrale o periferica, e globuli rossi parassitiferi raggrinzati, rimpiccioliti, di un colore simile a quello dell'ottone vecchio (globuli rossi *ottonati*). La presenza delle ultime forme fa pronosticare l'imminenza del nuovo accesso. Anche nella quotidiana le forme di moltiplicazione del parassita o non si veggono o se ne vedono raramente nel sangue della periferia: la moltiplicazione dei parassiti avviene nel sangue degli organi interni (milza, midollo osseo, capillari del cervello, ecc.). Quando il nuovo accesso è iniziato, si ritornano a vedere nel sangue del dito i giovani parassiti senza pigmento, i quali rappresentano la nuova generazione, che ricomincia il ciclo descritto. Questo ciclo si compie intorno alle 24 ore, come risulta dal comportamento del reperto parassitario in rapporto col decorso della febbre.

Le forme descritte sono quelle del ciclo pirogeno, perchè si collegano allo svolgersi e al succedersi degli attacchi febbrili; scompaiono quando, per l'amministrazione della chinina, cessa la febbre, e ritornano nelle recidive. Ma, quando la infezione ha durato alcuni giorni, compariscono nel sangue le forme pertinenti al gruppo dei corpi semilunari di Laveran, già ricordati nella terzana, e colla stessa evoluzione, cogli stessi caratteri, collo stesso comportamento in rapporto ai fatti clinici.

È importante richiamare l'attenzione sul fatto, che nella quotidiana tipica il reperto del sangue suole essere positivo sempre, in qualunque momento del decorso della infezione: sull' inizio dell'attacco il reperto è fatto dalle forme adulte (parassiti con pigmento in fini granuli alla periferia o al centro, forme simili in globuli ottonati), ma prima che queste forme siano del tutto scomparse, già appare nel sangue la nuova generazione.

Quando il decorso della febbre si allontana dalla forma tipica, allora riesce più difficile seguire le forme parassitarie nel loro ciclo descritto. Così nelle quotidiane irregolari, per subentranza degli accessi, il reperto del sangue si fa più complesso, perchè in ogni momento del decorso febbrile si trovano parassiti in vario grado di sviluppo, però con prevalenza delle forme di sviluppo

corrispondenti alle varie fasi dell'accesso. Se gli attacchi si fanno irregolari per prolungamento, anche fino a mancare ogni apiressia intermedia, il reperto del sangue è simile a quello della quotidiana tipica. Nelle quotidiane mitissime il reperto del sangue può essere estremamente scarso ed in alcuni casi, anche per lunghi intervalli, completamente negativo. Ma anche nei periodi senza parassiti possono trovarsi scarsissimi globuli bianchi pigmentati.

Quando avviene la guarigione spontanea, i parassiti si vanno facendo rarissimi negli ultimi attacchi e possono anche mancare negli ultimi abortivi. In altri casi alle forme ameboidi si sostituiscono le forme della fase semilunare. La qual cosa si verifica ancora nella guarigione spontanea della febbre terzana estivo-autunnale.

Si è già discussa la questione, se la specie parassitaria estivo-autunnale sia da considerarsi come semplicemente variabile nella durata del ciclo di vita, donde i due tipi febbrili descritti, o non sia da distinguersi in due varietà molto affini: l'una produttrice della febbre quotidiana, l'altra della terzana. Qui vogliamo soltanto ricordare, che, sebbene lo studio dei parassiti, fatto nelle varie epoche del decorso della quotidiana e della terzana, dimostri che nella prima il parassita compie il suo ciclo in 24 ore, nella seconda in 48 ore, la diagnosi microscopica differenziale fra le due forme parassitarie è difficilissima o solo possibile tra le forme adulte nell'apiressia, quando si prepara il nuovo accesso febbrile: si vedono allora le forme adulte terzanarie del volume circa di un terzo del globulo rosso, con granulini di pigmento, di colorito grigiastro, mobili o spesso a contorno dentritico: mentre nella quotidiana, in quel periodo, i parassiti sono di volume minore, con movimenti meno attivi o immobili.

L'esame del sangue nelle febbri subcontinue dimostra reperti parassitari, complessi, come complesse sono le curve della temperatura.

Tali reperti possono dividersi in tre categorie, o si ha una sola generazione parassitaria, nella quale la moltiplicazione dei parassiti seguita a compiersi per uno spazio di molte ore più lungo

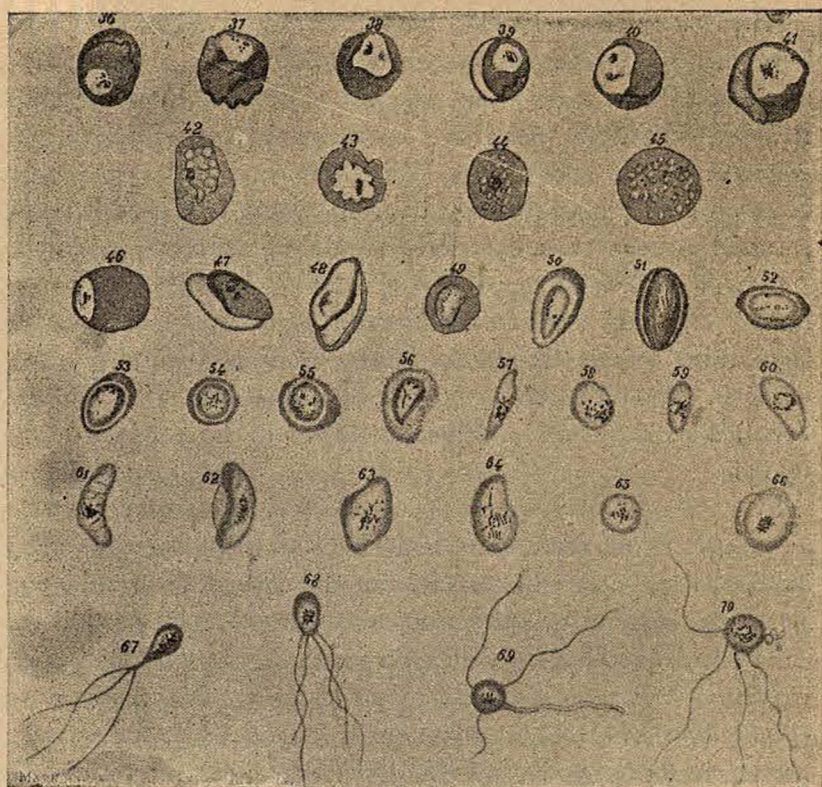



Fig. 5.ª

42 a 45 — Segmentazione del parassita adulto.

46 a 70 — Forme appartenenti al gruppo delle semilune, sterili per l'uomo, non febbrigene (gameti estivo-autunnali).

46 a 56 — Varie fasi dello sviluppo endoglobulare della semiluna.

57 a 66 — Corpi fusati, ovoidi, rotondi e semilunari adulti: il globulo rosso in cui son contenuti, essendo pallidissimo e appena visibile, non è stato disegnato.

59 — Accanto a un corpo ovoide di origine semilunare, son disegnati tre globetti, fuorinsciti durante l'osservazione microscopica (così dette gemmule).

67 a 70 — Flagellati (pseudoflagellati) provenienti da corpi rotondi di origine semilunare (microgamatociti).

I flagelli (pseudo flagelli, filamenti mobili, microgameti) sono, al massimo in numero di 4. Qualche volta possono essere anche più numerosi. Nella Fig. 68 si vedono lungo due flagelli due piccoli rigonfiamenti. Nella Fig. 69 in un flagello si vedono alcuni grani di pigmento, che vi son penetrati dal corpo pigmentato, da cui origina il flagello. Nella Fig. 70 accanto al corpo rotondo pigmentato si trovano vari corpiccinoli fuoriusciti durante l'osservazione microscopica (Marchiafava e Bignami).

di quello che suole avvenire nella terzana estivo-autunnale intermittente: o si hanno due generazioni parassitarie: oppure infine nei vari elementi della febbre si trovano emamebe in vario grado di sviluppo, in modo che riesca impossibile distinguere le varie generazioni e seguire i loro cicli di vita.

In queste febbri complesse, sia che esistano due generazioni parassitarie, sia che vi esista una sola generazione, delle quali le forme adulte continuino a moltiplicari per un lungo periodo di tempo, non sogliono aversi, come nella terzana tipica, periodi nei quali il reperto parassitario sia negativo: il reperto parassitario pel sangue è costante, sebbene in varie quantità, donde la maggior facilità della diagnosi di malaria nei casi nei quali non soccorre il criterio clinico della intermittenza. È superfluo aggiungere che nelle febbri subcontinue i parassiti sono gli stessi delle febbri intermittenti estivo-autunnali, compresa la fase semilunare (Marchiafava e Bignami).

Abbiamo già dato un quadro generico delle febbri perniciose, seguendo i concetti di Laveran. A questi concetti è necessario ora aggiungere quelle varianti che gli autori italiani, per l'Italia, ed alcuni osservatori pel Mezzogiorno, hanno di già apportate, in ordine alla gravità ed alla frequenza delle stesse. E noi porteremo man mano in ciò il nostro modesto contributo.

Abbiamo fugacemente accennato alle numerose classifiche tentate da varî autori; abbiamo parimenti accennato come queste forme malariche si verifichino costantemente ad epidemia avanzata, come non si verifichino mai in individui che non abbiano avuto precedentemente malaria o, infine, come valgano a determinarle numerosi fattori e precisamente, l'intensità epidemica, il forte caldo od il forte freddo, l'esaurimento organico per strapazzi o precedenti infezioni, l'alcoolismo, l'isterismo, l'epilessia, ecc. Qui osserviamo subito come tali forme di malaria, caratterizzate appunto da una caratteristica elevazione febbrile, si possono proprio presentare, sebbene assai raramente, proprio senza febbre. A noi, in 5 anni di osservazioni, è occorso di vedere, in tutto,

due casi di questa perniciosa, che gli antichi chiamavano perniciosa larvata (un caso a Zapponeta—Foggia, 1906—un caso a Guardavalle — Catanzaro 1904). Il reperto microscopico aveva rivelato nel sangue numerosi parassiti: entrambi hanno avuto esito letale.

Indiscutibilmente, le forme di perniciosa più comuni nel Mezzogiorno d'Italia sono quelle la cui sindrome deriva dall'offesa dei centri nervosi. Resta perciò giustificato, anche pel Mezzogiorno d'Italia, l'ordine di esposizione che a questa forma danno Marchiafava e Bignami, in merito alla importanza ed alla frequenza di questi attacchi. Infatti, la perniciosa comatosa, la delirante, la eclamptica e la tetanica, hanno per noi una certa prevalenza.

Per gli anni di sua osservazioni nelle Puglie, il Martirano esattamente scriveva come, fra le forme cliniche della perniciosa fossero più frequenti la comatosa e l'eclampsica per i bambini e la comatosa e l'algida per gli adulti. Ed è quanto ha parimenti scritto il Bochicchio per la Basilicata, con l'aggiunta di frequenti forme ittero-emoglobinuriche.

E noi, per le Puglie e le Calabrie, campi di nostri studi, possiamo pienamente confermare le opinioni dei precedenti valorosi autori. Infatti, di 32 casi di perniciosa, osservati da me (Calabrie e Puglie) e da mio fratello, dott. Antonio (Calabrie), nel corso di cinque anni, possiamo offrire la seguente specifica: 13 casi di p. comatosa, 8 casi in Calabria (Badolato, Guardavalle, Isca, Monasterare), 5 in provincia di Foggia (Foggia città, Cerignola, Manfredonia, Masseria di Rignano, Zapponeta), 7 di p. eclampsica (4 nelle Calabrie, 3 nella Puglia), 9 di p. delirante (7 nelle Calabrie e 2 nelle Puglie), 2 di p. tetanica (provincia di Catanzaro), 1 di p. colerica (Foggia), 3 di algida (Catanzaro, Cotrone), 1 di p. diaforetica (Cerignola), 2 di p. emorragica (Troia e Lucera), 2 di p. larvate, alle quali abbiamo di già accennato. Un medico pratico, anche medico delle Ferrovie, il Dottor Francesco Durante di Bovino, appassionato e valoroso osservatore nella clinica della malaria, fin dal 1895, allo inizio, cioè, del periodo epico degli studii sulla malaria, ci dava una interessante rassegna sulle perniciose malariche, improntata dalla sua lunga pratica professionale, in una zona eminen-

temente malarica, quale è appunto quella del Vallo di Bovino e della provincia di Foggia. Egli trova come riaffermare, per le Puglie, la seguente classifica: perniciose vere e false. Suddivide le vere, in semplici, comitate e larvate. Suddivide le semplici; per esagerazione del freddo; per esagerazione del calore; per esagerazione del sudore. Le comitate: per disordini del sistema nervoso; per disordini degli organi toracici; per disordini degli organi addominali. Fra le semplici: la perniciosa algida, la iperpiretica e la diaforetica o sudorifera; fra le comitate: la comatosa (apoplettica, letargica, operosa carotica) la sincopale e la cardiaca, la delirante l'asmaurotica, la eclampsica o convulsiva; la epilettica, la tetanica, la idrofobica e la paralitica. E, secondo lo stesso autore, molto più numerose sono le forme che interessano gli organi respiratori, e fra esse distingue: la perniciosa dispnoica, l'emattoica, la bronchitica, la pulmonitica e la pleuritica.

Fra le perniciose comitate del terzo gruppo, egli riguarda, come capitate alla sua osservazione, la perniciosa cardialgica, la dissenterica, la colerica, la epatica o atrabiliare degli antichi, la itterica, la ittero-ematurica o biliare emoglobinurica, la nefritica, la cistica, la uterina e la peritonitica.

Riguardo alle perniciose larvate, così si esprime il precedente Autore, e noi riportiamo questo brano, per il valore storico in esso contenuto.

« L'infezione malarica può talvolta presentarsi con disturbi organici e funzionali generalmente afebbrili , che si ripetono a periodi determinati e scompaiono a periodi determinati, e scompaiono dietro l'uso del chinino. Sono queste le forme larvate del paludismo, che non di rado diventano perniciose o per la gravezza del disturbo, o per l'importanza dell'organo colpito. Dessi possono manifestarsi con imponenti fenomeni emorragici (epistassi, pneumorragie, metrorragie, ecc.) o congestivi, (iperemia del cervello o dei pulmoni), o edematosi (edema della glottide, idropericardio, idrotorace, anasarea), o infiammatori (meningite, encefalite, pneumonite, glossite, gastro-enterite, peritonite, ecc.) o nervosi (vomito incoercibile, dispnea, stenocardia ecc.).

Assumono per lo più il tipo di quotidiano, raramente il terzano e quartano: però si osservano anche altri tipi, e non è raro veder remittenze, invece di intermittenze. Soso più frequenti nelle ore del mattino e gli accessi ordinariamente durano un paio d'ore. Presentansi per lo più come affezioni idiopatiche in individui sani, ovvero si associano ad altre malattie, oppure precedono l'intermittenza semplice, o la seguono dopo che questa è scomparsa.

A me veramente mancano personali esservazioni di perniciose larvate; ma mio padre, medico anch'egli, me ne riferisce un caso importante, presso a poco come quello citato dal Ricciardi.

Verso il 1860, quando era qui in distaccamento provvisorio un battaglione di bersaglieri, in poche ore un soldato vide talmente ingrossare la propria lingua che sentivasi minacciato da soffocazione. Nelle prime non si sapeva a qual ragione attribuire lo strano e imponente fenomeno e solo quando si venne a conoscere che il giorno innanzi la lingua del paziente avea subito un lieve e passeggiero ingrossamento, si pensò alla natura malarica dell'affezione. Somministrata quindi una generosa dose di chinino, la glossite gradatamente si risolse, per non riaffacciarsi più mai.

Un altro caso strano e molto interessante, riferitomi dallo stesso mio padre, è quello d'una lussazione (che starei per dire spontanea) della mandibola, che, con l'aiuto dei dati anamnestici, potette prescindere dall'intervento chirurgico, e ridurla affatto dietro l'uso del chinino ».

Abbiamo già dato una rapida esposizione dei fatti clinici che caratterizzano le più comuni forme di perniciosa, seguendo i principali concetti del Laveran. Non vale ripeterci per quelle piccole varianti trovate nei casi da noi osservati. Notiamo, invece, come secondo Marchiafava e Bignami, le infezioni perniciose più frequenti, come abbiamo detto, siano, per quanto riguardi il sistema nervoso: la comatosa, la delirante, la tetanica, la eclamptica e le altre, riguardanti altri sistemi, ed ordinate, per frequenza: p. colerica, p. algica, p. diaforetica, p. cardialgica, queste, cioè, che Dutraulau, Kelsch e Kiener racchiudevano, senz'altro, sotto il gruppo di febbri algiche, alle quali qualche autore aggiunge la perniciosa

sincopale e infine la perniciosa emorragica o la perniciosa con esantema scarlattinoide. Alla febbre grave o emoglobinurica, che bisogna studiare a parte senza confonderla assolutamente con le perniciose, così come fanno alcuni autori, dedichiamo il paragrafo seguente. Le conseguenze delle febbri perniciose andranno raccolte nel paragrafo delle successioni morbose.

Intanto, così come abbiamo fatto per le altre forme cliniche, diamo le nozioni riguardanti il reperto di sangue sulle perniciose, riguardo sempre Marchiafava e Bignami.

L'esame del sangue nelle febbri malariche perniciose a tipo intermittente rivela la presenza di molti parassiti estivo-autunnali, tutti o quasi tutti nella stessa fase di vita, così da permetterci di affermare che si trova *una sola generazione parassitaria*; ciò che è dimostrato anche dalle ricerche eseguite nei casi di perniciosa con esito letale, dove, in qualunque organo, p. e., nei capillari del cervello, nella milza, ecc., si trovano i parassiti o tutti senza pigmento, o tutti con granulini, o con blocchetto di pigmento, o in segmentazione. Ma nelle perniciose che sono accompagnate da febbre subcontinua, il reperto è più complesso; si trovano cioè parassiti in vario grado di sviluppo, in guisa da poter stabilire che esistono più generazioni di parassiti; il che è confermato dall'esame post-mortale, dal quale si rileva che, p. e., nei capillari del cervello si trovano parassiti in tutte le fasi di vita. Nelle infezioni perniciose l'esame del sangue è sempre positivo, salvo alcune eventualità, delle quali diremo in seguito; anzi è nelle perniciose che quasi sempre si hanno preparati di sangue veramente sorprendenti per il numero dei parassiti.

Veniamo ora ad esporre le ricerche e gli studi che sono stati fatti allo scopo di conoscere le ragioni della *perniciosità* nella infezione malarica, considerata dal punto di vista dell'agente patogeno.

I dati parassitari nelle infezioni perniciose sono: 1.° *la pre-*

senza di parassiti estivo-autunnali, 2.° l' *abbondanza del reperto parassitario.*

Sul primo dato ormai da tutti si conviene. Però non tutte le febbri prodotte da questi parassiti sono perniciose, e neppure sempre gravi: ve ne sono delle miti e che anche guariscono spontaneamente. Ma ciò non toglie nulla all'importanza del fatto già stabilito.

Sul secondo dato, cioè *sull'abbondanza del reperto parassitario,* è necessario fare alcune considerazioni. Da tutti quelli che hanno avuto occasione di studiare casi di perniciosa dopo la scoperta del parassita, si era accennato a questa abbondanza del reperto parassitario rivelato o dal solo esame del sangue del dito o dall'esame anatomo-patologico. Bignami, nel suo studio sulla anatomia patologica delle perniciose, ha richiamato l'attenzione specialmente sul fatto che la contradizione trovata spesso in vita tra il numero delle forme parassitarie e la gravità della malattia e rispettivamente il grado dell'anemia, nel massimo numero dei casi scompare, quando l'autopsia permette di far l'esame di tutti gli organi. Quindi, studî ulteriori hanno confermato ciò, e hanno permesso di enunciare questo dato di fatto nel modo seguente: *nelle perniciose, se si tiene conto non solo dell'esame del sangue del dito*, *ma ancora del reperto vasale dei vari organi*, *si osserva come fatto principale e più comune che*, *variando nei singoli casi la distribuzione dei parassiti*, *il reperto totale è considerevole.*

Si è già parlato della varia distribuzione parassitaria nei vari visceri, donde le varie *localizzazioni parassitarie.* Ora, mentre nei casi di distribuzione parassitaria uniforme o quasi, il sangue del dito rivela l'abbondante carica di parassiti, non accade altrettanto quando si hanno squisite localizzazioni. In questi casi il reperto del sangue del dito può essere scarso: ma ciò non toglie che il giudizio della gravità della infezione e della occulta carica parassitaria di regola si possa fare; perchè la scarsa quantità è spesso compensata dalla qualità delle forme parassitarie, per ciò che riguarda il loro stadio di vita; essendo ovvio vedere

quello con blocchetto pigmentario centrale, la cui presenza è indizio sicuro, come la esperienza ha confermato, che nei visceri sono accumulate legioni di parassiti.

Ma è d'uopo confessare che occorrono casi, nei quali la sproporzione fra il reperto del sangue del dito e quello che rivelano le ricerche microscopiche degli organi interni, è davvero considerevole. Ciò si verifica in alcune perniciose a decorso protratto, curate regolarmente, nelle quali a poco a poco diminuisce nel sangue del dito il numero dei parassiti, mentre perdurano i fenomeni cerebrali, i quali sono poi spiegati all'autopsia dall'accumulo notevole di parassiti nei capillari del cervello e delle meningi.

Ma ciò si verifica pure in alcune perniciose non influenzate dal trattamento, in quei casi, cioè, nei quali avviene la morte qualche ora dopo che gli ammalati furono trasportati all' ospedale. Gli autori romani hanno osservato casi di perniciosa di questa categoria, nei quali l'esame del sangue del dito prima, e delle vene periferiche dopo la morte, rivelava scarso, anzi scarsissimo numero di parassiti; e all'autopsia, mentre pochi parassiti e anche lieve melanosi si riscontravano nella milza; nel midollo osseo e nella mucosa gastro-intestinale, nel cervello la melanosi era manifesta all'esame macroscopico e i capillari della cortoccia e delle meningi si vedevano sovrempiti di globuli rossi contenenti parassiti o tutti in un solo stadio (per lo più con blocchetto di pigmento) o nei vari stadi di vita. È da osservare che i casi con lieve melanosi splenico-epato-midollare appartengono a perniciose letali sopravvenute in uno dei primi attacchi di un'infezione primitiva; e che i casi in cui la sproporzione fra il reperto parassitario del dito e l'organo in cui avvenne la localizzazione fu cospicua; furono, secondo le nostre osservazioni, *quelli con localizzazione cerebrale*, nei quali, cioè, una massa colossale di parassiti sono accumulati nei vasi del cervello e delle meningi.

Si deve, dunque, concludere che, accanto ai casi nei quali o dalla quantità o dalla qualità del reperto parassitario del dito si trae con esattezza un criterio diagnostico e pronostico, ne esistono altri, nei quali questo criterio non si può trarre dall'esame

del sangue del dito e *neppure da quello estratto dalla milza.* I primi casi però sono i più frequenti, e costituiscono la regola; gli altri sono rari, e costituiscono la eccezione.

Sempre sul fatto della quantità dei parassiti nelle infezioni perniciose è mestieri fare altre osservazioni.

Vi sono casi d'infezioni perniciose a lungo decorso, nelle quali, sotto l'influenza della chinina, i parassiti diminuiscono gradatamente e poi scompaiono: malgrado ciò, persistono i sintomi perniciosi. Si tratta di malarici osservati subito con sintomi perniciosi— nei quali l'esame del sangue dimostra un abbondante, talora un abbondatissimo reperto parassitario—i quali vengono curati subito ed energicamente con il rimedio specifico; i parassiti dopo 24 e più ore già sono diminuiti, e diminuiscono sempre più al 3° e al 4° giorno fino a scomparire completamente: però la febbre continua, o rimette e anche intermette per riaccendersi di nuovo ed anche arrivare a notevole altezza, ed i sintomi perniciosi rimangono; al coma può succedere il delirio; l'anemia si fa più grave e avviene l'esito letale qualche volta anche nell'ipertermia. L'autopsia dimostra intensissima melanosi della milza, del fegato, del midollo osseo; ma, in quanto a parassiti, questi sono scarsissimi o mancano, salvo talora le forme della fase semilunare, che sono abbondanti nella milza e nel midollo osseo.

Dunque, l'esito letale può avvenire nelle infezioni perniciose pur dopo la notevole diminuzione e anche la scomparsa dei parassiti; come occorre di vedere anche in altre infezioni, p. e. nella pneumonica, nella difterica, nella tifosa, ecc., sebbene forse per differenti ragioni. Dunque, la diminuzione e la scomparsa dei parassiti dal sangue del dito non permettono sempre una prognosi favorevole, nè significano sempre che essi parassiti dal circolo periferico siansi accumulati negli organi interni, come abbiamo detto verificarsi in alcuni casi. Ora in questi casi, se i parassiti sono stati distrutti dalla cura specifica, permangono le alterazioni da essi cagionate: *l'anemia acuta gravissima*, più grave di quella secondaria ad emorragie, perchè nella malaria rimane l'accumulo delle scorie dei globuli rossi, del pigmento,

dei cadaveri dei parassiti, dei fagociti, onde forse anche la produzione di sostanze tossiche non influenzate dalla chinina: *le emorragie puntiformi*, delle quali talora è gremita tutta la sostanza bianca del cervello, del tronco del cervello e del midollo spinale; *la necrosi dell'epitelio del fegato e dei reni, le alterazioni degli endoteli dei vasellini sanguigni del cervello,* donde le alterazioni regressive delle cellule nervose.

Ma una eccezione, in fondo semplicemente apparente, a quanto si è detto sinora sulla quantità del reperto parassitario nelle infezioni perniciose, è data da una serie di casi di forme cliniche gravi (comatose, convulsive, deliranti o miste), nelle quali dal principio alla fine della malattia si trovano scarsissimi parassiti; e anche all'autopsia, non si trovano neppure i segni di una pregressa infezione dovuta a grande quantità di parassiti, specialmente una intensa melanosi. Si tratta di casi rari, che occorrono in genere sul principio della stagione malarica, nel mese di Luglio, a volte anche più tardi se la stagione si mantiene calda, o quando dopo una lieve rinfrescata nell'Agosto, ricominciano forti calori alla fine di questo mese, o nei primi giorni di Settembre; ma ciò è anche più raro. I colpiti sono per lo più individui giovani, robusti, lavoratori della campagna occupati o nella trebbiatura o nella preparazione del terreno per la semina nuova, o individui i quali sono obbligati per la loro professione a stare molte ore del giorno nella campagna al sole, o marinai scesi per poco tempo in terre malariche, o pescatori. Quando gli ammalati vengono all'esame del medico sono già in istato grave e fortemente abbattuti, o comatosi o deliranti; hanno febbre elevata (40°-41° e anche più), di rado intermittente, più spesso continua. Le convulsioni e il coma si vedono nelle forme a decorso rapidissimo; il delirio talora furioso in quelle a decorso più protratto, cioè da tre a cinque giorni. La milza è ingrandita. L'esame del sangue dimostra pochissimi parassiti. All'autopsia si ha: intensa iperemia cerebrale, congestione dei polmoni, tumore acuto di milza lievemente melanotica, ed alterazioni parenchimatose dei reni. I parassiti sono scarsi, scarsissimi nel cervello, nel midollo osseo,

nella milza; come è lieve la melanosi di detti organi e del fegato. Negli individui trattati energicamente col chinino, non si trovano più parassiti, ma si trova una lieve melanosi con tale disposizione da dimostrare una infezione malarica di recente spenta. In un caso occorso nella metà di Luglio in un giovane marinaio robustissimo, proveniente da Genova, il quale si fermò per 5 o 6 ore a Fiumicino e dopo il viaggio da questa spiaggia, il lungo Tevere, fino a Roma, fu preso da fiera cefalea, febbre altissima e quindi delirio furioso; la febbre cessò un giorno avanti la morte, ma sopravvenne il collasso, nel quale il malato inconsciamente mormorava parole, di cui non si comprendeva il significato. Il reperto del sangue all'ingresso nell'ospedale era fatto da scarsi parassiti senza pigmento, e scarsissimi globuli bianchi pigmentati. La morte avvenne quando già da tre giorni l'esame del sangue era negativo. All'autopsia si trovò lievissima melanosi, e non parassiti, neppure della fase semilunare.

Ora, qual'è la interpretazione di questi casi, i quali non sono spiegabili colle conoscenze che abbiamo acquistato sulla patogenesi della infezione perniciosa? Alcuni superano molto agevolmente qualsiasi difficoltà, affermando, senz'altro, che quelle gravi infezioni sono date dalla esaltata virulenza dei parassiti estivo autunnali, per la quale viene compensata la scarsezza del numero. L'ammettere che in questi casi la gravezza letale della forma sia la conseguenza di pochi parassiti, così pochi come si trovano nelle infezioni miti, ma *straordinariamente tossici*, è una semplice ipotesi. Gli Autori romani hanno discusso lungamente su questo punto, e sono venuti nella opinione che i casi ricordati non siano in genere che malattie da insolazione complicate ad infezione malarica. A questa conclusione conducono le seguenti considerazioni: *a)* i soggetti che sono colpiti da questa malattia lavorano all'aperta campagna, esposti ai raggi del sole fiero di estate, e lavorano molto, anche in mezzo agli stenti e con vitto insufficiente; *b)* nella campagna romana si danno, sebbene raramente, esempi d'insolazione; *c)* la forma clinica corrisponde a quella propria della insolazione; *d)* il reperto anatomo-patologico corri-

sponde egualmente a quello della insolazione, che risulta principalmente dalle iperemie cerebrale e polmonare; *e)* nei paesi caldi, come in Algeria, da Kelschi e Kiener furono descritti casi d'insolazione complicati alla infezione malarica.

Sebbene studi ulteriori siano necessari sopra tale argomento, dopo questa digressione possiamo ripetere quello che sostenevamo al principio della stessa: cioè, che *nelle infezioni perniciose, valutando tutto, il reperto parassitario è considerevole.*

Abbiamo già detto che questo reperto abbondante o è fatto da una sola generazione parassitaria o da più generazioni, come fu osservato da Bignami, il quale considerava tale moltoplicità di gruppi o generazioni parassitarie come uno dei fattori più importanti della perniciosità. Ciò vale però soltanto per i parassiti estivo-autunnali; perchè due, tre generazioni di parassiti quartanari o teazanari possono trovarsi nel sangue di uno stesso soggetto, senza che per questo le febbri assumano carattere pernicioso.

Nei parassiti estivo-autunnali si riconoscono subito due proprietà biologiche, per le quali si distinguono dagli altri parassiti malarici, proprietà che rivelano in loro una *malignita*, in cui si deve ricercare la causa precipua dell'andamento pernicioso di molti casi d'infezione, cioè, la *maggiore attività di proliferazione*, *e la più alta tossicità.*

La maggiore attività di moltiplicazione è dimostrata dalla enorme invasione parassitaria, la quale si riscontra nel maggior numero dei casi di perniciosa, come si è detto già sopra, rilevabile non solo all'esame microscopico dei visceri, ma spesso ancora a quello del sangue del dito, nel quale, nell'acme dell'accesso, si vedono numerose amebe endoglobulari, e frequentemente più di una entro uno stesso globulo rosso. Malgrado questa grande attività di moltiplicazione riesce sempre difficile trovare forme di moltiplicazione nel sangue del dito, e, se si trovano, è sempre nei casi d'infezione grave. Questa anzi è stata la ragione, per la quale fu compito difficile ricostruire il ciclo di vita di questa specie parassitaria. Un'altra prova della più grande capacità a moltipli-

carsi di questi parassiti malarici, è data, da ciò che si è detto, a proposito degli studi sperimentali sul periodo d'incubazione delle febbri malariche. Da questi studi si riconosce, che il più breve periodo d'incubazione occorre nelle febbri provocate dai parassiti estivo autunnali. E poichè la incubazione non è altro che il tempo necessario perchè i parassiti raggiungano, moltiplicandosi, la quantità necessaria a produrre la febbre, così si può facilmente desumere dalla breve incubazione, che non solo il ciclo di vita della specie estivo autunnale sia più rapido, come occorre nella quotidiana, ma che anche maggiore sia la capacità a moliplicarsi di questa specie in confronto di un'altra, pur avendo ambedue la stessa durata di vita. Infine, è da notarsi che il numero delle spore dei parassiti estivo-autunnali non raramente supera il numero di 10, 14, 20 e può raggiungere quello di 22, 25, 30 circa.

Sul *potere tossico* dei parassiti malarici le nostre conoscenze sono scarse, e molte indagini sono ancora necessarie perchè si abbia un concetto esatto delle tossine malariche, come quello che si ha sulle tossine difteriche, ecc. Noi desumiamo questo potere tossico dalla febbre e da alcune alterazioni regressive, che si riscontrano nel cadavere dei perniciosi. Quanto alla febbre, si ammette da molti che all'atto della segmentazione dei parassiti si liberi una tossina pirogena. Ma questa tossina donde viene? dal parassita? o dai detriti della distruzione globulare? Le alterazioni regressive sono varie. In primo luogo ricordiamo il così detto *ottonamento dei globuli rossi*. Questa alterazione, fin ad un certo punto caratteristica dei globuli rossi invasi dalle amebe estivo-autunnali, a differenza di quelle notate nella quartana e nella comune terzana, dimostrerebbe che anche durante lo svolgimento della vita endoglobulare viene prodotta una sostanza o delle sostanze, le quali alterano così profondamente i globuli rossi da modificare alcuni caratteri morfologici ed ottici di essi, e da far loro perdere quella proprietà fondamentale che è la elasticità, donde il difficile procedere degli stessi attraverso il lume dei capillari. Oltre questa importante alterazione regressiva dei globuli rossi, altre prove della maggiore tossicità delle amebe sono date *dalle necrosi estese*

dell' epitelio renale, specialmente dei tuboli contorti, necrosi la quale non è secondaria ad alterazioni vasali direttamente prodotte dai parassiti, nonchè da alcune necrosi estese dell'epitelio del fegato; inoltre, dalla *emoglobinuria malarica*, la quale, stando alle osservazioni raccolte sin qui, si verifica soltanto nelle infezioni estivo-autunnali. Si può anche ritenere che alla maggiore tossicità di questi parassiti estivo autunnali sia dovuta la gravezza delle sindromi che accompagnano le febbri da essi prodotte. Un altro segno infine della malignità di questa specie parassitaria è dato *dalla maggiore resistenza che talora offre ai sali di chinina*. Occorrono così, come vedremo meglio, parlando dell'aziono della chinina in questo gruppo di febbri, nei quali il rimedio specifico dato a dosi generose o per iniezioni non vale a prevenire un attacco pernicioso, che il reperto parassitario prenunziava imminente, e talora neppure impedisce un secondo attacco pernicioso e perfino l' esito letale. In questi casi, anche dopo la pronta ed energica amministrazione del rimedio, il ciclo dei parassiti si compie ed anche fino alla morte del paziente.

Oltre i fattori della perniciosità finora esposti, i quali traggono la loro origine dall'agente parassitario patogeno considerato nella sua *qualità* e *quantità*, altri fattori si devono ricercare, come in tutte le malattie, in alcune *condizioni individuali*, le quali diminuiscono la resistenza alla infezione. È noto, p. es., che le febbri malariche gravi continue e le perniciose, prendono più spesso quelli che da poco dimorano nei luoghi malarici che non gl' indigeni (Colin e altri); che le stesse forme gravi si osservano meno frequentemente nei malarici cronici; che i fanciulli sono colpiti più spesso dalla perniciosa eclamptica, i vecchi dalla paralitica, ecc. Alcuni fatti importanti a questo riguardo sono rivelati dall'anatomia patologica: ad es., parecchi casi di perniciosa da noi sezionati sono occorsi in arterio-sclerotici, e in individui con gradi più o meno avanzati di nefrite interstiziale o con alterazioni arterio-sclerotiche del cuore. Se si tiene conto del fatto delle dilatazioni del cuore, occorrenti durante le infezioni perniciose, come la clinica dimostra, e del rapido aggravamento che suole seguire

all' indebolirsi del miocardio, si comprende come le lesioni notate, le quali portano con sè il facile stancarsi del cuore, debbano avere importanza per l'esito delle infezioni malariche gravi. L'alcoolismo, l'eccessivo lavoro, la deficiente e cattiva alimentazione sono fattori di gravezza nella infezione malarica. Baccelli dà molta importanza alle condizioni individuali nella genesi della perniciosità; anzi ritiene che le perniciose comitate siano dovute tutte a predisposizione degli organi o degli apparecchi dai quali emana il sintoma pernicioso; mentre le subcontinue perniciose sarebbero dovute alla intensità della causa che agisce sull'organismo dell' infermo. Da quanto noi abbiamo detto sul reperto parassitario, risulta che spesso quello delle comitate non differisce da quello delle subcontinue; in entrambi i casi, cioè, si possono trovare parassiti in vario grado di sviluppo, più generazioni, ecc. Ciò non toglie però che alla produzione del sintoma culminante delle comitate non possano avere influenza le condizioni individuali tanto generali, quanto degli organi e degli apparecchi, e che tali condizioni non abbiano probabilmente importanza nel determinare le varie localizzazioni parassitarie.

I fatti messi in rilievo dall'anatomia patologica e dallo studio delle proprietà biologiche dei parassiti delle infezioni gravi, ci permettono di ricercare, se essi valgono a renderci conto dei sintomi che si osservano nelle dette infezioni, e specialmente di quelli delle forme comitate; a spiegare i quali, molte ipotesi ingegnose si fecero dai medici antichi. Fra i sintomi delle perniciose, i più frequenti e quelli che hanno maggiormente attirato l'attenzione degli osservatori sono i cerebrali e fra questi il coma.

Frerichs, che descrive accumuli di pigmento nei vasellini cerebrali ed occlusioni di questi, donde le apoplessie capillari, sul rapporto causale fra queste alterazioni e i sintomi clinici cerebrali si esprimeva con molta riserva, perchè gli occorse di vedere tanto la melanosi del cervello senza sintomi cerebrali, quanto i sintomi cerebrali senza melanosi. Questo ultimo fatto egli verificò 6 volte su 28. Quindi Frerichs ritenne che alla produzione dei sintomi perniciosi cerebrali, oltre la melanosi, dovessero con-

correre altri fattori. E suppose che forse uno studio dei prodotti chimici, che si liberano nel disfacimento dei globuli rossi, potesse giovare alla conoscenza di quei fenomeni.

Laveran, riconosciuta la natura parassitaria dei corpi pigmentati, attribuì all'accumularsi di questi nei capillari del cervello la genesi dei sintomi cerebrali. Questa teoria, secondo lo stesso Laveran, risponde meglio a parecchi fatti che si osservano nel decorso delle perniciose; fra questi la rapida scomparsa, che talora avviene dei sintomi cerebrali, e l'azione meravigliosa della chinina.

Ma le ricerche ulteriori permettono di concepire altrimenti la teoria meccanica dei sintomi cerebrali; alludiamo alle ricerche dalle quali risultò la dottrina del *parassitismo endoglobulare e delle conseguenti alterazioni dei globuli rossi.*

Per queste alterazioni i globuli rossi parassitiferi, perdendo la loro elasticità e divenendo irregolare la loro superficie, offrono una resistenza maggiore dei normali alla circolazione: onde viene che si accumulino alla periferia delle venuzze e lentamente e difficilmente trascorrano per gli angusti territori capillari, nei quali le alterazioni degenerative degli endoteli, secondarie al difetto di circolazione, divengono ragione nuova del grave rallentamento, fin quasi alla stasi globulare. Tale rallentamento circolatorio è condizione utile e forse necessaria alla moltiplicazione dei parassiti. Queste alterazioni di circolo sono messe in evidenza dall'esame anatomo-patologico, il quale rivela l'aumento della tensione endocranica e una intensa iperemia cerebrale e meningea per l'accumulo nei vasellini cerebrali di globuli rossi amebiferi, mentre una grande quantità di globuli rossi normali si trova nei vasi maggiori. Il fatto osservato nelle emorragie puntiformi nelle quali i globuli rossi fuoriusciti sono quasi tutti normali, mentre i vasellini cerebrali, donde quelle sono originate, contengono in grandissima prevalenza globuli rossi amebiferi, è anche una prova delle alterazioni di questi. Solo eccezionalmente si trovano nei vasellini cerebrali accumuli di blocchi di pigmento libero (*trombosi pigmentarie*) o accumuli di leucociti melaniferi (*trombosi fagocita-*

rie), e di rado anche forme parassitarie adulte libere, meno di rado accumoli di spore libere (*trombosi parassitarie*); onde è che a questi fatti si deve dare nella determinazione dei sintomi nervosi, importanza molto minore che non all'accumularsi dei globuli rossi parassitiferi nei vasellini cerebrali.

Ora non è verosimile che questo lento procedere nei capillari del cervello dei globuli rossi alterati e certamente incapaci di fissare l'ossigeno e di fissarlo nella quantità normale, non siano causa di alterazioni funzionali nutritive dei centri nervosi per la deficenza del materiale di nutrizione e dell'ossigeno. E che alterazioni regressive degli elementi nervosi del cervello e del tronco cerebrale possono occorrere nelle infezioni perniciose, è stato dimostrato, come si è veduto da recenti ricerche. Stando così le cose, possiamo bene ritenere che dai fatti messi in evidenza dall'esame anatomo-patologico, emani la ragione sufficiente dei sintomi cerebrali delle perniciose, così del sopore, del coma, delle convulsioni, del delirio, ecc. come dei sintomi di focolaio, quali l'afasia, l'emiplegia, i sintomi bulbari, ecc. La persistenza postaccessuale di alcuni disturbi nervo.i è la conseguenza delle fine alterazioni delle cellule nervose, nelle quali gradatamente si ha la reintegrazione per il ritorno del normale ricambio materiale e per la ricostituzione del sangue.

Alle obbiezioni già mosse da Frerichs contro la teoria delle embolie e trombosi parassitarie è dato di rispondere dopo le recenti ricerche. Nel giudicare dei casi nei quali la morte avviene nel coma, mentre all'autopsia si trova l'iperemia cerebrale senza melanosi, si deve tener conto del fatto che alcune volte i vasellini cerebrali si trovano pieni di globuli rossi tutti o quasi tutti contenenti amebe non pigmentate, essendo già passato lo stadio dell'accumularsi delle sporulazioni. In secondo luogo nel giudicare dei casi nei quali, mentre la morte avvenne nel coma, all'autopsia si trova melanosi cerebrale, conviene tener conto della varia intensità della melanosi; e distinguere se questa sia a carico delle pareti vasali, nel qual caso rappresenta un residuo di pregresse invasioni parassitarie, o sia dipendente dalla presenza di

parassiti pigmentati dentro i vasi. Inoltre non deve trascurarsi di considerare la rapidità con cui si compie l'invasione parassitaria; debbono infatti essere molto diversi gli effetti sulle funzioni cerebrali a seconda che la invasione di globuli rossi contenenti parassiti maturi, come si ha sull'inizio dell'accesso, si compia in breve periodo di tempo, onde il coma fulmineo; o lentamente, per gradi, come si ha ragione di credere per alcuni casi.

Le stesse alterazioni circolatorie che si verificano nei vasellini del cervello occorrono in altri organi, in altri apparecchi e costuiscono la base anatomo-patologica di altre perniciose. Così la perniciosa colerica è ben spiegata dalle alterazioni della mucosa dello stomaco e delle intestina secondarie all'accumularsi di globuli rossi amebiferi e anche di fagociti nei vasellini della stessa donde l'abbondante transudazione, talora sanguinolenta, che ne è il sintoma culminante.

Ma altre sindromi perniciose come quelle delle algide, delle cardialgiche, delle emorragiche, ecc. hanno indubbiamente una genesi complessa, e per ora sfuggono ad una interpretazione che abbia base di sufficienti osservazioni, a meno che non si voglia accontentarsi di interpretarle come effetti di una intossicazione, la quale viene invocata da alcuni anche per ispiegare i sintomi cerebrali. Ma la teoria chimica delle sindromi perniciose, cerebrali, di fronte al complesso dei fatti mostratici dall'anatomia patologica e anche dalla clinica non ci sembra sostenibile. Le alterazioni vascolari del cervello e delle meningi molli furono già esposte. Dei fatti clinici ricorderemo ancora il rapido dileguare e il rapido ritorno dei sintomi cerebrali, come si osserva nei casi di due eccessi perniciosi succedentisi e separati da un intervallo più o meno lungo di apiressia. Questo avvenimento, mentre si comprende bene con le alterazioni circolatorie del cervello, difficilmente si piega all'interpretazione di un effetto di avvelenamento. Tutto quello che noi sappiamo sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione estivo-autunnale, e sulle variazioni della quantità dei parassiti circolanti nel sangue periferico, in rapporto alle vicende degli accessi, ci ha fatto ritenere da molto tempo che

l'accumularsi maggiore nei vasellini cerebrali, e rispettivamente nei vasellini di altri organi, p. es., della mucosa dell'intestino, si compia nella fase di sporulazione dei pasassiti: avvenuta la disgregazione delle spore, i globuli rossi parassitifori si disfanno e lasciano libero il passaggio ai nuovi globuli rossi apportatori di ossigeno, donde la graduale diminuzione o la cessazione dei sintomi cerebrali, p. e. del coma. Che se in alcuni casi questo persiste, malgrado la diminuzione e la scomparsa dei parassiti, anche dai vasellini cerebrali, allora la spiegazione non è difficile trovarla nelle alterazioni regressive degli elementi nervosi, e talora anche nelle emorragie puntiformi numerosissime della sostanza cerebrale. Per le alterazioni delle cellule endoteliali deve sorgere un ostacolo alla libera circolazione nei vasellini sanguigni anche dei globuli rossi normali o poco alterati, come si ha quando contengono parassiti giovani. Ma, malgrado tutto ciò che si è detto, noi non intendiamo di escludere senz'altro la influenza di prodotti tossici, sopra i quali gli studi sono appena incominciati.

Nel momento in cui il presente foglio va in macchina, l'ottimo collega, N. Tecce, incaricato per gli studî della malaria in Basilicata, ci dà notizia d'un lavoro del William Beaderich su la patogenesi della perniciosa malarica.

Il dott. Tecce, scrive, la seguente recensione e noi volentieri la riportiamo integralmente, sembrandoci assai interessante.

Nel « Medical Record » New Jork, lugl. 25 '908, il dottor William Beaderich, da Marianna (Arkansas), ha pubblicato su la patogenesi della perniciosa malarica, una larga esposizione critica, che egli lesse a Baltimora il 28 marzo, al 5° Congresso annuale della Società Americana della Medicina Tropicale. L'argomento è svolto con acume analitico, e con pienezza di sintesi e la recenzione può tornare utile ed importante anche per noi, che tanto ci agitiamo per la profilassi e per l'epidemiologia, e trascuriamo con gran danno la patologia e la clinica. Ne pubblico un larghissimo riassunto — in parecchi punti una vera tra-

duzione — con la fede vivissima, che esso sia stimolo efficace per migliori studi, per maggiori ricerche.

La perniciosa malarica è quasi diversa per patogenesi, e per manifestazioni cliniche: non solo si consociano svariate forme in svariate condizioni, ma per la loro interpretazione è necessario la presenza di varii e diversi fattori. E' però il coma malarico può estrinsecarsi almeno con due differenti forme di parassiti; il sangue periferico può mostrarne un gran numero e pochi possono essi trovarsi nel cervello in quantità da occludere i piccoli vasi e possono essere del tutto assenti. E' ritenuto, che nessun elemento etiologico può invocarsi per tutti i casi, anche dello stesso tipo. Probabilmente il solo fattore essenzialmente comune è la presenza del parassita malarico, le cui manifestazioni vanno dalla lieve intermittente alla profonda cachessia, dalle più larvate alle più mortali perniciose. Finora si è detto che la malaria mite (terzana lieve e quartana) non produce perniciosa, per osservazione del Celli, Marchiafava, Bignami, Mannaberg, Von de Scheer, Maurer, Thaver. Però, se la più parte dei casi di perniciosa malarica dipende dall'infezione estivo-autunnale, non può ora più ammettersi, che l'infezione terzana lieve, e quartana riaccompagnano per mero caso con la perniciosa, dietro l'osservazioni del Craig, Aespin, Billet, Ziemann, Usiroux, Ewing, Freuch, Hunt, Merlroy, Zicucci, Fenner. Non è ancora dimostrato con certezza quale varietà dei parassiti estivo-autunnali produce più frequentemente la perniciosa: Marchiafava, Bignami, Mannarbeg ritengono la terzanaria; Crig, Wright la quotidiana. Merita pure una lieve considerazione la parte, che esplicano le semilune nella patogenesi del parossismo pernicioso: Marchiafava, Bignami, Celli, Mannaberg, A. Plehn, Koch, Manocn, Thayer ed altri credono che siano non pirogeni: Ewing, Laveran ne dubitano. Che sia impossibile, emerge per le seguenti ragioni: che essi si trovano nel sangue periferico, e raramente nei tronchi ed altre localizzazioni.

Come fattori patogenetici, capaci di determinare la perniciosa, sono da valutarsi: 1. numero eccessivo di parassiti, 2. localizza-

zione dei parassiti, 3. tossina, 4. predisposizione individuale ed esterne influenze etiologiche.

1.° *Numero dei parassiti.*—La legge di Golgi, che il numero dei parassiti nel sangue periferico determina la gravezza dell'attaccco, non è accetta generalmente in seguito alle ricerche del Marchiafava, Bignami, Mannaberg, Ziemann, Crespin, Moore, Keudall, Craig, Baiker, Urayer, Marchoux, Zeri, Bloomberg, Coffin, Ewing, Beaderiell, A. Plockn cita la storia di due casi in cui i sintomi erano lievi, sebbene il campo microscopico mostrasse 35 a 46 parassiti estivo-autunnali. È molto probabile, che l'enorme numero dei parassiti, egualmente distribuiti, determina la perniciosa per l'aumentata quantità di tossine elaborate.

2.° *Localizzazioni di parassiti.*—Cumuli di parassiti furono nel cervello per primo descritti da Pluner (1854), da Furichs (1861), dal Guarnieri nel fegato nel 1867. Più recentemente minute ricerche di Marchiafava, Bignami, Kock, Rarker, Ewing, ci hanno insegnato, che la malaria perniciosa nelle più delle sue varie manifestazioni dipende dalle localizzazioni in una, o più località. Queste localizzazioni consistono in un ammasso di parassiti, che infestano i corpuscoli rossi del sangue; vi possono essere tuttavia leucociti pigmentati, parassiti e pigmento liberi. Questi parassiti in ciascun particolare caso possono essere dello stesso, o di diverso stadio di sviluppo, le forme pigmentate e sporulanti sono probabilmente viste di tanto in tanto; ma le fasi primitive si osservono frequentemente.

Parrebbe razionale che le giovani amebe « the crescents » per la loro grandezza formerebbero frequentemente un elemento importante per questi accumuli di parassiti; ma ciò non sembra essere. La causa di questa concentrazione di parassiti è problematica. Non può essere dovuta alla grandezza al peso, o alla perdita all'elasticità delle cellule infette, perchè in tal caso Mannaberg osserva che i parassiti sarebbero più atti a formare trombosi Kelsch, Kiener ed altri hanno osservato gonfiore endoteliale nei piccoli vasi cerebrali con conseguente ostruzione di calibro, ma se questo è la causa o effetto, non può essere detto. Anche l'influenza

vasomotoria e fogocitaria è stata invocata per interpretazione. La più probabile teoria è quella di Mannaberg, che attribuisce la condizione ad una specie di aglutinamento, o potere adesivo, che fissano gli eritrociti infitti alle pareti vasali. I sintomi presenti nei casi, nei quali all'esame post-mortem sono state dimostrate localizzazioni di parassiti, non sempre sono riferibili a tali aggregazioni solamente, poichè frequentemente si sono osservati cangiamenti che dipendono dalla trombosi parassitaria e prevalgono d'importanza nella patogenesi. I più cospicui di questi cangiamenti sono essudazioni perivascolari, emorragie e necrosi. Le emorragie sono ordinariamente puntate; ma Blane e Ziemann parlano anche di larghi grumi cerebrali. Questa propensione dei parassiti a congregarsi nelle febbri perniciose indubbiamente chiariscono il decorso di molti casi, ma in nessun modo tutto. Fatali casi di comatosa malarica sono stati osservati con nessun parassito in tutto il cervello; Ford riporta un caso, con serii sintomi polmonali, nei quali i parassiti non furono numerosi, nè nel polmone nè nella circolazione polmonale. L'importanza della lesione renale con essenza di parassiti nei vasellini renali merita menzione. Non è conosciuto se la trombosi parassitaria può esistere senza produrne sintomi, Frerichs, che frequentemente osservò occlusioni trombotiche dei vasellini cerebrali, insiste che troppo però non deve esser dato a causa della ricca circolazione collaterale. Egli altresì afferma, che più di una volta ha visto il cervello fortemente pigmentato senza sintomi cerebrali in vita. Dallo studio di un caso, nel quale il paziente fu istantaneamente attaccato da fugace, coma tre volte in cinque giorni, Ewing ritiene che il processo embolico è il fattore più probabile per l'interpretazione.

3.° *Toxina.*—L'esistenza della tossina, prodotta dai parassiti malarici è quasi universalmente ammessa dagli studiosi della malaria. Il fondamento di questa teoria può essere brevemente esposte così:

1.° analogia con l'altre malattie infettive;

2.° immunità; essa non è assoluta, ma non vi è dubbio che vi esista una relativa;

3.° formazione di una antitossina. Gli esperimenti di Ford sono per nulla insufficienti alla conclusione, che esiste una antitossina;

4.° cangiamenti degenerativi, nel rene, fegato, milza ed altri organi non altrimenti spiegabili;

5.° Cambiamenti sanguigni, come anemia sproporzionata al numero dei parassiti, o la degenerazione ramoica, puntata, la policiomatofila delle cellule rosse;

6.° aumentata tossicità dell'urina e del sudore;

7.° l'esistenza del coma nella malaria senza parassiti, o pigmenti nel cervello.

8.° la febbre e la sua relazione, alla sporulazione dei parassiti:

9.° prova sperimentale. I negativi risultati di Lualdi, Mannaberg, Celli sono destituiti di peso dirimpetto ai convincenti esperimenti di Rosenan, Parker, Francis' e Boyer, che dimostrarono l'esistenza nel sangue malarico di un veleno capace di riprodurre i sintomi della malattia, quando è iniettato nelle vene di altri uomini.

4.° *Individuale predisposizione ed esterna influenza etiologica.* — Noi dobbiamo nei casi di febbre perniciosa cercare nelle condizioni organiche, la cui qualità è così differente, e non nella quantità di germi, la ragione che ci spiegherà la gravezza della malattia. La qualità dell'organismo nel senso così opportunamente usato da Homen, come fattore nella patogenesi della perniciosa malarica, non ha probabilmente ricevuta l'attenzione che merita. Questa influenza ai molti casi senza dubbio non solo induce l'attacco, ma determina il suo tipo. Organi e sistemi infralitida antecedenti malanni sono atti a rappresentare il precipuo ufficio nella tragedia perniciosa. Così attacchi algidi, e colerici possono associarsi con l'anamnesi di un catarro intestinale; i casi comatosi e deliranti con l'istoria e l'abuso dell'alcool; i casi convulsivi con l'epilessia.

Non è improbabile, che alcuni casi di dissenteria, cardialgia, sincope, tetano, catalessia, paralisi, pneumonite, pleurite, gastral-

gia, e le altre forme descritte da antichi scrittori, possano essere ugualmente spiegati. Mercier va fino a dire, che tutti gli attacchi perniciosi sono unicamente complicanze viscerali. I soggetti malarici, che sono molto esposti al calore del sole, sono colpiti da febbre perniciosa, specialmente tipo cerebrale. Questo pericolo è aumentato, se al calore solare si aggiunge la fatica, deficiente e improprio alimento o altra privazione. Certi stati psichici hanno valore causale, Kertz stabilisce, che egli ha visto la localizzazione di sintomi perniciosi determinati da cadute o colpi sul cranio. In aggiunta dei quattro fattori principali numerati, la congestione dei visceri, e l'ostruzione parassitica dei capillari epatici sono stati riguardati importanti; è probabile, che essi abbiano non poca influenza. Una scarsa attività fagocitaria fu considerata dal Golgi predisponente agli attacchi perniciosi: allo stato presente delle nostre conoscenze è impossibile definire la relazione di questa funzione con la perniciosità.

Una considerazione della relativa frequenza, con la quale parecchi fattori sono valutati per la patogenesi delle varie forme della perniciosa malarica, sarà lievemente necessaria.

Nella varietà comatosa uno dei quattro principali fattori, può prendere parte, idiorincrasia ed influenza esterna possono collegarsi con ciascun altro fattore; uno straordinario numero di parassiti nella circolazione generale senza accumulo nel cervello, è produttore del coma, probabilmente a causa delle tossine.

Ewing dice, che la maggioranza dei casi della malaria comatosa all'autopsia non mostra un cumulo di parassiti nel cervello; egli attribuisce questi casi a generale tossiemia.

Tuttavia da uno studio dei registri di autopsia di Marchiafava e Bignami emerge, che nella grande maggioranza dei loro fatali casi di coma, i parassiti furono marcatamente localizzati nel cervello. Davidson e Ruge ritengono, che quasi sempre i capillari cerebrali si trovano pieni di parassiti in quelli, che sono morti di coma.

Altre forme di perniciosa cerebrale sono abitualmente associate con localizzazioni parassitiche. La varietà algida, mentre possi-

bilmente talora dipende da tossiemia, è ordinariamente dovuta a cumulo di parassiti nella mucosa gastro-intestinale: è spiegata da Davidson così. Gli esperimenti mostrano che il tratto alimentare è in connessione più stretta con i centri cardioinibitori, che con l'altre parti del corpo, e che l'irritazione di questo tratto, se sufficientemente potente produrrà inibizione cardiaca, con pallore alla faccia, ed accumulo di sangue nei vasellini addominali, e che il canale intestinale sia il centro del male di questa forma di attacco pernicioso, apparirà più probabile se osserviamo il carattere dei disturbi così frequentemente associati con lo stato algido (pena cardialgica, vomito colerico e scariche dissenteriche).

Altre forme di perniciosa sono probabilmente dovute a localizzazioni o a complicanze.

Emoglobinuria.

La febbre emoglobinurica che, come abbiamo detto, molti autori includano tra le perniciose, dando ad essa un rapporto troppo intimo con la malaria, deve andare, invece, riguardata a parte, così come giustamente praticano Marchiafava e Bignami, appunto perchè, pur manifestandosi l'emoglobinuria nei malarici, non vi è tra essa e i parassiti ematozoari un rapporto causale diretto e molto più complessa restando la sua patogenesi.

Accennata da vecchi medici della marina francese (febbre con urine nere) (Dutroulau, Bèrenger-Feraud, Pellarin) nel Senegal e nelle Antille e da medici della marina tedesca (Stendel, Plehn, Schellong), sfuggita perfino all'osservazione del Torti, veniva splendidamente precisata dal Tomaselli, quantunque riguardo alla emoglobinuria da chinina spetti veramente il maggior merito ad un modesto medico pratico del Leccese, Aureliano de Mitri (Patologia delle forme perniciose) il quale, venti anni prima del Tomaselli, e cioè,nel 1857 descriveva nettamente un caso di ematuria da chinina. Dopo del Tomaselli, vari osservatori, Karamitsas in Grecia, Ughetti, Cervello, Carvagni, Moscato in Sicilia; Antonio Tropeano in Calabria, Vincenzi in Sardegna, Murri e Grocco nel-

l'Italia Media, hanno dato a quest'entità morbosa un pregevole contributo.

È stato osservata veramente in tutti i paesi di malaria grave, nelle coste occidentali ed orientali dell'Africa, del Madagascar, nel Congo, nella regione del Niger, in Algeria (Laveran in un solo caso) nella Nuova Guinea (Dempwolf 1898) a Cuba, nel Venezuela, nella China, nell'India, ecc. In Italia, come abbiamo detto, è frequente: poco frequente, anzi rarissima, nella campagna di Roma « sebbene vi domini nell'estate o nell'autunno la stessa specie di malaria che domina in Sicilia ed in Sardegna e nei paesi tropicali, dove invece l'emoglobinuria è frequente (Marchiafava e Bignami) ». Frequentissima è nel Mezzogiorno dell'Italia peninsulare; nelle Puglie, in Basilicata, in Calabria i casi di emoglobinuria da malaria, pubblicati specie nel corso di questi ultimi anni, non si contano più. De Blasi, (Gazzetta degli Ospedali), Antonio Tropeano (Catanzaro 1899, 1900, 1903, 1904), Timpano (Il Policlinico 1908), Trombetta, Catalano, Durante, Montuori, Di Giovane, Recupito, Rizzi, Sturni, Franza ecc. ecc., ci hanno riferito d'interessanti casi d'emoglobinuria da malaria. È notorio come questa forma clinica si presenti difficile nella sua nitida precisione, dato le enormi varietà di condizioni causali che la determinano.

Noi così riassumevano, in una nostra speciale pubblicazione, questo capitolo della clinica della malaria:

L'emoglobinuria dei malarici si può presentare *in modo apparentemente spontaneo*, *per influenza dell'infezione malarica*, *per influenza del chinino e in modo temporaneo*, *per influenza della malaria e del chinino.*

Ma, in verità, sono molte confuse le conoscenze sull'emoglobinuria dei malarici, sia perchè i fenomeni che l'accompagnano sono molteplici e molto complessi, sia perchè ogni autore istintivamente suole attribuire alle osservazioni personali importanza esagerata, escludendo o per lo meno trascurando, le osservazioni praticate da altri.

Pochi casi della letteratura medica, illustrano felicemente le varie forme di emoglobinuria.

Tra questi casi vanno citati quelli riportati dal Tomaselli, dal Plehn, dal Murri, dal Baccelli, dal Rossoni e dal Grocco. Hanno publicato anche parecchi casi dimostrativi Pace, Luzzatto, De Blasi, Bindi, Kanelles, Vernazza e Tropeano.

L' argomento, dal punto di vista anatomo-patologico, è stato, studiato magistralmente dal Marchiafava, dal Sambon, dal Plehn, dal Fische, dal Yersin.

Il fatto etiologico che ha una certa importanza nella emoglobinuria e che da tutti gli autori, concordemente, viene preso in prima considerazione, è di clima. L'emoglobinuria è molto frequente nei tropici. Infierisce con maggiore violenza sulla costa occidentale dell' Africa, nel golfo di Guinea, sulla costa d'Oro e al Congo; e alle foci dei fiumi delle coste dell' Oceano indiano, al Brasile, e nell' America centrale.

Fra i climi temperati è più frequente in Grecia, nell' Italia Meridionale e Insulare. Del resto, non ha una distribuzione geografica molto regolare. Certo non esiste se non in zone malariche.

G'inglesi, con a capo Sambon, sostengono ancora che la emoglobinuria dei tropici sia una malattia a sè, e vogliono perfino trovarvi un parassita specifico, quantunque il nostro Rossoni abbia da tempo ben riconosciuto nelle febbre ittero-ematurica, l'emoglobinuria dei malarici.

Sta il fatto, ormai controllato da molteplici ed autorevoli clinici e sperimentalisti, che il fenomeno precursore necessario della emoglobinuria, è la malaria; le condizioni di clima e di ambiente, di razza, di eredità, di età o di esso, non possono che essere cause coadiuvanti.

La maggiore importanza, per la genesi dell'emoglobinuria spetta, dunque, al *soggetto malarico*, per essere sottoposto ripetutamente ai danni dell' infezione e per fare uso più o meno largo e prolungato di chinino.

La malaria ed il chinino, sono, quindi, cause preparatorie e cause provocatrici insieme dell'emoglobinuria.

La malaria dà soddisfacente spiegazione del come possa predisporre all' emoglobinuria: per meccanismo tossico, diretto o indiretto, può provocare lo scoppio dell' attacco emoglobinurico. Sfugge ancora alla nostra osservazione l' essenza di questi processi per la spiegazione dei quali si sono accampate molteplici e diverse ipotesi, nessuna delle quali, per ora, può essere definitivamente accettata.

In quanto al chinino — quantunque il meccanismo non sia stato ancora spiegato — è anche indiscutibile la sua proprietà di *determinare* l'emoglobinuria in soggetti malarici.

Ma il chinino partecipa anch'esso a creare la *predisposizione* all' emoglobinuria? Ecco qui una questione egualmente irrisoluta, la quale però non è stata meno felice di ipotesi e di discussioni.

L' ipotesi di Kock, nell'ammettere, cioè, che ogni emoglobinuria nei malarici abbia come causa immediata il chinino, sembra una ipotesi esagerata, ma bisogna anche riconoscere che nell'infinità di casi pubblicati nel corso di questi ultimi anni questa iufluenza del chinino risalti con maggiore frequenza o sicurezza.

In conclusione, lo scoppio dell' emoglobinuria *può essere determinato* da ambedue le cause: malaria e chinino; lo studio intimo del modo di comportarsi dei due coefficienti, ci portano a questa ultima affermazione.

Ma — ripetiamo — questa emoglobinuria non dipende dalla malaria per sè direttamente — come s' è ritenuto per moltissimo tempo — nè dipende direttamente dal chinino, bensì della malaria è una successione morbosa e il chinino non rappsesenta altro che una causa *determinante*, un agente provocatore, come è causa *determinante* la stessa infezione malarica.

Oggi, in casi di emoglobinuria, si parla molto del *fattore predisponente.*

Da che derivi ed in che cosa consista veramente questa predisposizione, si discute ancora.

Pare che nello sforzo d' immunizzaziene che deve sopportare ogni organismo, che abbia già subito parecchi accessi, si alterino le resistenze del sangue. E poichè l'organismo umano lotta con-

tro l'infeziono malarica sopratutto con l'aiuto del chinino, si comprende facilmente l'importanza di questo farmaco nella patogenesi della emoglobinuria. Esso vi contribuisce, quando è somministrato sia nella cura che nella profilassi.

Che la emoglobinuria compaia soltanto dopo che la malaria ha più o meno a lungo bersagliato l'organismo, parrà ovvio quando si ricordi che con il protrarsi dell' infezione si modifica la resistenza dei globuli rossi.

L'organismo immunizzandosi contro la malaria ostinata con lo aiuto del chinino, acquista la disposiziono a risentire in modo singolare i danni di questo chinino.

E in generale, la predisposizione all'emoglobinuria consiste nei malarici meno in un debole legame dei globuli per l'emoglobina che non in condizioni del sangue atte a diventare emolitiche, o a staccare comunque l'emoglobina dai globuli, quante volte o la maturazione d'un ciclo di ematozoi malarici o una certa dose di chinino vi arrechino nuovo perturbamento.

L'argomento dell'emoglobinuria resta tuttavia molto intricato; e perciò molte questioni esso presenta ancora agli studiosi; questioni le quali avranno certo la loro definitiva e vera risoluzione in questo infervorare di ricerche e di osservazioni nel grande quadro clinico della malaria.

Fra i medici pratici delle Puglie, il De Blasi si è occupato ripetutamente e seriamente di questo argomento. Ad onor suo, noi riportiamo un brano di una sulle sue pubblicazioni, sull'emoglobinuria chinina:

Per quanto mi risulta da osservazioni personali e da relazioni verbali fattemi da egregi colleghi di questi luoghi, ho la convinzione che l'emoglobinuria da chinina è in questa zona malarica discretamente frequente. Posso anche dire di più: la emoglobinuria da chinina, così bene studiata dal Tomaselli e dal Murri, fu osservata e descritta da un modesto medico pratico, Aureliano De Mitri, che nel 1857 esercitava nel paese ove io esercito attualmente (Leccese). Venti anni prima del Tomaselli il De Mitri, in un suo libro sulla *patologia delle forme perniciose* a pag. 159 e 196, parla

assai chiaramente dell'emoglobinuria da chinina verificatasi in un individuo malarico il di cui medico curante affermava che per altre due volte, nei mesi precedenti, in seguito a somministrazione di chinina, si era avuto il piscio sanguigno. E l'Autore conclude: « sembra da quanto abbiamo osservato, che l'ematuria siasi manifestata in conseguenza delle molte recidive per il lungo uso del solfato di chinina ». Seguita poi l'A. a dire della patogenesi di questa ematuria, emettendo la ipotesi che fosse di origine vescicale e provocata dal passaggio della chinina nelle urine. Nello stesso libro e nello stesso capitolo, sono anche descritti, in verità con pochi particolari, due altri casi di febbre perniciosa ematurica: è da notare come in questi casi l'A. si astenesse dal somministrare chinina, limitandosi alle polveri del Perrotti e al decotto di china associato al laudano, al liquore anodino, ecc.

A proposito dell'emoglobinuria da chinina io non farò qui seguire la descrizione di 4 casi da me osservati dal 1899 ad oggi, giacchè in nulla si differenziano dai tanti magistralmente descritti dal Tomaselli; mi limiterò quindi a delle brevi osservazioni.

Dei miei quattro casi, due avevano avuto altra volta emoglubinuria da chinina ed io la provocai per accertarmi che non vi fossero stati errori di apprezzamento, in due altri si verificano per la prima volta.

In un solo caso l'importanza del dato famigliare apparve chiaro, giacchè nella stessa casa due sorelle soffrivano della stessa affezione.

Il fatto della malaria pregressa fu costante in tre dei miei malati, invece in un bambino di 4-5 anni ebbi l'emoglobinuria da chinina nel decorso di un'infezione acuta, e dopo un uso molto limitato di sali di chinina. La dose del farmaco che valse a provocare l'accesso fu talora minima e, tentando di saggiare la estrema tolleranza ottenni l'attacco classico di ittero-emoglobinuria con soli 15 cg. di euchinina.

Il tempo massimo decorso dalla somministrazione del farmaco all'accesso emoglobinurico, mai superò le 5 ore, e ciò, sia che lo accesso fosse provocato nel decorso della infezione malarica in

atto, sia in pieno benessere. In un solo ammalato dopo tre anni che aveva avuto l'emoglobinuria potei tentare la somministrazione di pochi centigr. di chinina; negli altri casi ciò mi fu impossibile. Ciò non mette in dubbio che l'emoglobinuria sofferta in diverse epoche da quell'infermo non fosse di natura chinica: le mie osservazioni hanno un valore quasi sperimentale, e del resto anche il Tommaselli nota la possibilità di potere, in un invividuo che ha sofferto emoglobinuria da chinina, somministrare impunemente piccole dosi del farmaco quando egli abbia molto migliorato le sue condizioni generali, sopratutto per il cambiamento di clima.

Una differenza notevole e costante mi parve esistere tra lo scoppio di emoglobinuria da chinina e quello da malaria; nella prima si aveva un quadro allarmante con brivido intenso, smania, depressione generale, senso di soffocamento, polso piccolo, ecc., il vero quadro di un attossicamento; nella seconda i fatti si svolgevano molto più miti, e il secondo degli infermi che subì parecchi attacchi di emoglobinurla intermittente non mi parve neppure così depresso nello stato generale quanto un ammalato che avesse avuto un solo attacco di emoglobinuria chininica.

Aggiungerò infine che negli emoglobinurici da chinina le orine seguitarono sempre ad essere colorate per oltre le 24 ore, senza successiva somministrazione di altra chinina a quella che aveva determinato l'attacco, mentre negli emoglobinurici per malaria le orine si scoloravano subito: spesso anzi ho notato le orine rosse nella minzione che succedeva al brivido, mentre le altre erano appena di color roseo, o addirittura giallo chiaro.

Per quanto riguarda la patogenesi dell'emoglobinuria dei malarici, ecco a qual punto mi pare siano oggi le cose; premettiamo che l'emoglobinuria in genere non viene più considerata nè per una infezione sui generis, come vorrebbero Stolkart e Sambon nè come una entità patologica, ma come un sintoma risultante dall'azione di cause occasionali multiple (emozioni violente, infreddature, infezioni intestinali, malaria, intossicazione da chinina, ecc.), agenti sopra individui predisposti congenitamente o ac-

cidentalmente. Mi si permetta di notare qui che il Legrain, a proposito delle febbri biliose ematuriche nei paesi caldi, esclude come causa la malaria, affermando che i due elementi dell'ipertermia e dell'ittero-emoglobinuria depongono per una infezione biliare ascendente. Ed ho voluto citare questa opinione appunto pel fatto che nei tre miei ammalati di ittero-emoglobinuria intermittente vi fu ingorgo epatico e talora notevole e doloroso, come nella seconda osservazione. Ma la malaria non attacca meno il fegato della milza, ed è da credere che l'ingorgo epatico e l'ittero-emoglobinuria sono affetto della stessa causa: la malaria.

Tornando, dunque, al concetto che l'emoglobinuria è un sintoma, essa nei malarici sarebbe determinata dall'azione della malaria o della chinina in individui già predisposti. Quali siano i fattori che costituiscono questa predisposizione non si sa oggi con certezza e non vi sono se non delle ipotesi che nascono dalle moderne vedute sulla bacteriolisi e sull'emolisi. Lasciando da parte tutte le altre interpretazioni e tra queste anche quella del Grocco, che ritiene l'emoglobinuria da chinina l'effetto della reazione speciale dei parassiti malarici alla chinina, dirò che il Murri vide che i corpuscoli rossi del sangue della sua ammalata, affetta da emoglobinuria chininica, non venivano disfatti in vitro dalla soluzione di chinina in acqua clorurata, e allora ammise che la chinina «agendo sulle diverse funzioni potrebbe indurre in maniera indiretta una composizione chimica del plasma, nella quale i globuli rossi non potessero mantenere la loro unità fisiologica».

È fondamentalmente su questo concetto che poggia l'ipotesi del Bignami, la quale spiega l'emoglobinuria, basandosi, come si disse, sulle proprietà bacteriolitiche ed emolitiche del siero del sangue.

Riassumo brevemente: Bordet vide che trattando una cavia con iniezioni di sangue di coniglio, il siero sanguigno della cavia acquista una proprietà emolitica specifica per il sangue di coniglio, i corpuscoli rossi di questo sangue vengono disciolti. Ciò non basta che se in quella stessa cavia si inietta nel peritoneo una data quantità di sangue di coniglio defibrinata i corpuscoli rossi di questo sangue rimangono disfatti. A spiegare questo fe-

nomeno, osservato altresì da Belfanti e Carbone, da Ehrlich e Mangenroth per la capra ed il montone, si è ammessa la stessa ipotesi che spiega le proprietà bacteriolitiche di un siero immunizzante. Cioè nel siero sanguigno della cavia trattata precedentemente con iniezioni di sangue di coniglio avremmo (come già nel siero di un animale immunizzato verso un dato batterio) una sostanza *resistente e specifica* (che equivarrebbe al corpo immunizzante) ed una sostanza *labile* (che equivarrebbe alla sostanza addizionale, complemento, addimento di Ehrlich).

La prima sostanza si troverebbe già fissa ed inattiva nella cavia, ma diventerebbe attiva, cioè emolitica, se messa in contatto col sangue stesso col quale la cavia venne precedentemente trattata.

Ciò posto, per l'emoglobinuria il ragionamento è il seguente: sotto l'azione prolungata di una specie di infezione malarica (estivo-autunnale) si sviluppa nel plasma di alcuni individui una sostanza (una lisina), capace di dissolvere i corpuscoli rossi specificatamente alterati. Questa sostanza da sè non produce emolisi ma la produce per l'azione di un altro agente (invasione parassitaria, chinina) che aggirebbe come addimento. Questa ipotesi seducente non spiega, come lo stesso Bignami osserva, tutte le modalità dell'emoglobinuria nei malarici, però tiene il debito conto del fattore climatico e del fattore individuale.

Ed a proposito di quest'ultimo io noterò come nei miei casi di emoglobinuria ho spesso notato delle relazioni di familiarità e di ereditarietà. Ricorderò infatti che uno dei miei ammalati di emoglobinuria da chinina aveva una sorella che soffriva la stessa forma di emoglobinuria; il primo dei miei ammalati di emoglobinuria intermittente aveva dei precedenti emoglobinurici nella propria madre e una zia morta di emoglobinuria; infine anche il secondo ammalato era nipote delle due donne prenotate. In base a questi dati io mi sono spesso domandato se non fosse interessante, in individui con tara ereditaria emoglobinurica, immuni da malaria, usare lunghe cure di chinina per vedere se, indipendentemente dall'infezione malaria, bastasse la sola chinina, data

la predisposizione ereditaria, a provocare degli accessi emoglobinurici.

Cenno sulle complicazioni.

Dovremmo brevemente dire qui delle complicazioni della malaria. — Diventa una forte complicazione il tumore di milza quando questo, per il suo volume e per il suo peso, per le compressioni e gli stiramenti che esercita sulle visceri vicine, è una causa di continui disturbi e di dolori. Altre complicazioni che riguardano la milza è la perisplenite, che può dare peritonite. La rottura della milza è veramente molto rara, specialmente negli individui giovani e nelle forme acute. Anche nei vecchi è necessario che intervenga una violenza esterna per determinarla. Quando è intervenuta, sopravvengono forti emorragie intraperitoneali. Segue sempre la morte. Ugualmente rari sono gli accessi della milza nella malaria, frequenti nelle cirrosi atrofiche del fegato, rari invece gli accessi del fegato. La nefrite acuta o cronica è una complicazione abbastanza frequente della malaria; si osserva ordinariamente negli individui colpiti da cachessia. Una complicazione frequentissima della malaria è la polmonite; complicazione tale che fece dire ad un erudito medico pugliese, riferendosi alla provincia di Foggia intensamente malarica, che colà non si è infermi che di malaria e non si muore se non di polmonite. La polmonite acuta può aversi lungo il decorso delle manifestazioni malariche. Di carattere acuto si osserva specialmente in individui indeboliti ed anemizzati dalle febbri; si può riscontrare anche la polmonite cronica vera e la cirrosi polmonare nei cachettici.

Quando la polmonite acuta si ha in ammalati ancora robusti, evolve con i suoi caratteri classici; solamente ha maggior tendenza a passare al terzo periodo di epatizzazione grigia, ed il suo pronostico è perciò più grave di quello della polmonite ordinaria.

Quando, invece, la polmonite acuta succede in individui cachettici per malaria, o semplicemente in soggetti anemizzati e inde

boliti da uno o più attacchi di febbre intermittente, presenta dei caratteri particolari, che sono stati bene studiati da Gatteloup. Il brivido iniziale, la puntura intercostale, gli sputi rugginosi, possono mancare e solo l'esame fisico del torace rivela l'esistenza di una polmonite; si riscontrano all'altezza delle pareti epatizzate, ottusità, ed un rumore di soffio meno forte generalmente, meno scoppiettante di quello della polmonite franca, lobare o dei rantoli crepitanti o sub-crepitanti.

È, insomma, il quadro della polmonite dei vecchi; per cui, più brevemente, la cachessia prodotta dalla malaria ha, sull'evoluzione della polmonite franca, lobare; la risoluzione che si produce con una grande lentezza.

Secondo alcuni osservatori, la polmonite non sarebbe solamente una complicazione che succederebbe nella malaria come in tante altre malattie; in alcuni casi si formerebbe per azione diretta della malaria, della quale potrebbe costituire il solo sintomo clinico; e così vennero descritte una polmonite malarica intermittente, una febbre remittente pneumonica e una febbre perniciosa pneumonica.

La polmonite intermittente non esiste però e, d'altra parte, è inammissibile che una epatizzazione polmonare possa sopravvenire o dissiparsi in alcune ore.

Il fatto che ha potuto far ammettere questa entità morbosa, è che, in alcuni ammalati di febbre malarica intermittente, si osserva, ad ogni accesso, un po' di congestione polmonare; ma ciò non basta per ammettere una remittente pneumonica o una perniciosa pneumonica.

La polmonite non si forma mai isolatamente sotto l'influenza della malaria, ma sempre si innesta su uno stato morboso anteriore: febbre intermittente o continua, cachessia malarica, inoltre non si guarisce col solfato di chinino e, sviluppatesi, ha un decorso affatto indipendente da quello dell'infezione malarica; in poche parole, la polmonite nei malarici ha sempre il carattere di una complicazione e perciò non dev'essere enumerata tra le forme cliniche della malaria. L'esame del sangue, poi, fornisce

una nuova prova in appoggio a questa asserzione: non contiene ematozoarii.

La polmonite cronica evolve lentamente ed ha sintomi che ricordano molto quelli della tubercolosi, poichè si trovano in essa dilatazioni bronchiali, che simulano molto bene le caverne tubercolari, emottisi, febbre con tipo etico. La sede dei rantoli a grande e piccole bolle, la natura dello espettorato, l'odore ed il modo come si produce il cammino lento della malattia l'assenza di bacilli tubercolari, indirizzeranno alla diagnosi giusta.

Le complicanze da parte del cuore sono molto rare. Duroriez e Lancereaux hanno molto studiato l'argomento. Quest'ultimo ha descritto una vera aortite malarica. Ma vi è che, data la frequenza delle febbri malariche, esse si osservano anche tra gli ammalati di cuore.

Da parte del sistema nervoso la malaria può produrre numerose complicazioni: nevralgie, neuriti, paralisi ed, infine, l'asfissia locale del Raynaud o cangrena simmetrica delle estremità. Certe volte le nevralgie intermittenti sono i soli sintomi della malaria. Frequenti sono le neuriti e le polineuriti di natura malarica. Le paralisi pessono essere persistenti e transitorie. Egualmente dicasi delle afasie. Anche l'isterismo è stalo segnalato in certi casi come complicanza della malaria.

Malaria cronica. I recidivi.

Il problema della malaria, non è tanto grave per le manifestazioni acute di tale infezione, quanto per le sue manifestazioni croniche, se si pensi che la infezione malarica, in un organismo umano può durare anni, decenni, accompagnare il colpito fino alla fine di sua vita, preparando anzi fatalmente questa fine prematura

E quando si pensi che, nel nostro Mezzogiorno, dalle nostre masse misere ed ignoranti, la malaria acuta, come, del resto, tutte le acute infezioni vengono sempre malamente curate o non curate affatto, è facile intendere come, in complesso, il capitolo della malaria cronica, nella sua breve esposizione, rappresenti per il nostro paese un enorme disastro fisico, economico, morale e po-

litico. I dati demografici, che abbiamo di già offerti al principio della presente esposizione e quelli che avremo opportunità di citare, a complemento di quest'altra parte del nostro lavoro, rilevano l'enorme disastro al quale accenniamo.

Ma dobbiamo dire noi come si rilevi la cronicità della malaria? Gli accessi febbrili, che si ripetono a intervalli più o meno lunghi, il tumore della milza e del fegato, lo stato anemico secondario e le conseguenze di questa, la tinta terrea speciale, il ventre tumido , il deperimento ed il torpore della persona ecc., rendono ben manifesta l'affezione malarica cronica, anche ai medici che non vivono in zone malariche; chè i nostri medici meridionali non devono ricorrere alla ricerca di molti fatti per riconoscere i loro infermi cronici. È vero che, quando gli eccessi si ripetono ad intervalli lunghi, gl'infermi si presentano in condizioni relativamente buone ed attendono al lavoro; attendono al lavoro anche quegli infermi che hanno accessi febbrili a intervalli più brevi e sono fra quei giovani robusti ancora, con masse muscolari poderose, quelli che consacrano alla terra gli ultimi fremiti della propria energia.

Ma sono per noi malarici cronici anche quelli che non hanno più febbre; che hanno solo anemia e tumore di milza o tumore di milza soltanto e sono la enorme turba che abita le casupule, i tuguri, i pagliai, le grotte delle nostre campagne; sono la enorme massa lavoratrice dei nostri campi; la enorme macchina produttrice di tutte le ricchezze meridionali.

Per i medici meridionali, adunque, per cui, in generale, il decorso cronico si verifica in tutte le specie delle infezioni malariche, sono cronici di malaria anche quelli che non hanno più febbre. Sono le interminabili falangi di individui anemici , cachettici, apatici, indifferenti, degenerati; quelli che costituiscono il grande strato su cui si eleva la nostra società meridionale.

Quando si verificano ancora accessi febbrili, gli intervalli da cui essi vengono separati, sogliono essere di varia durata; da pochi giorni a mesi ed anni. In fatto di recidivi, potremmo offrire una ricchissima casuistica , con le più strane e bizzarre coinci-

denze di tempo, di luogo e di fatti clinici, che sembrerebbero perfino inverosimili.

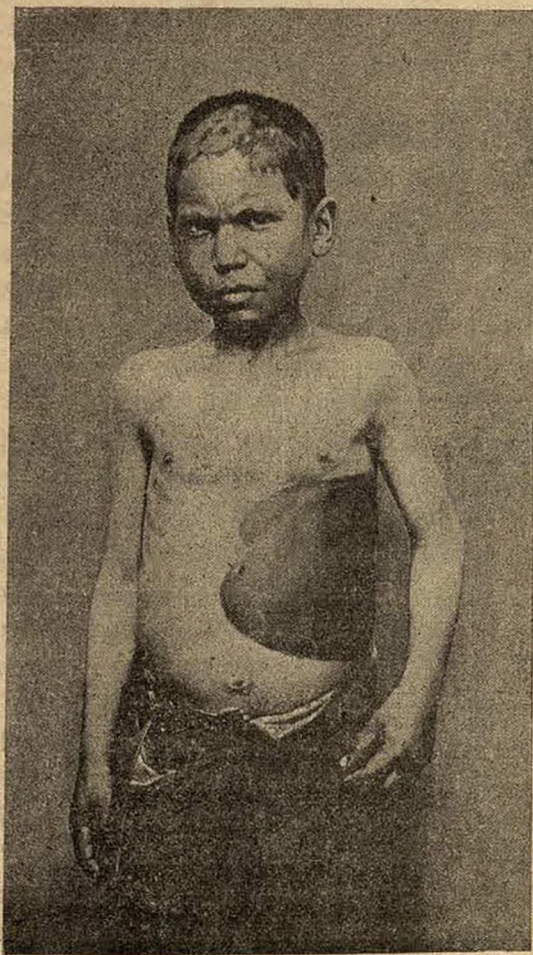



Fig. 26.ª

Tipo di malarico: giovane a 22 anni.

In generale, le cause occasionali di questi accessi sono sempre le stesse: raffreddamenti, sudore, cambiamento di clima, errore dietetico, eccessivo lavoro, insufficiente o cattiva alimentazione,

patemi di animo, malattie intercorrenti, traumi ecc. Abbiamo sempre trovato, in gran numero, recidive di tutte le forme cliniche della malaria, non solo, ma abbiamo potuto, in moltissimi casi, confermare come vi sia, anche nei recidivi, un alternarsi delle varie infezioni malariche, escludendo assolutamente che siono venute nuove infezioni.

Non giova intraprendere disquisizioni sulla vera genesi di tutte queste recidive, dalle quali bisogna subito separare le ricadute.

Certo, per le recidive ordinarie, la spiegazione è semplice ed accettabile. Quando la durata degli intervalli di apiressia si aggira intorno a quella dell'incubazione, si è indotti a ritenere che il tempo fra la prima invasione e la recidiva e fra le singole recidive si debba considerare come il tempo necessario affinchè i parassiti sopravvissuti per una speciale loro resistenza all'azione del rimedio o ai mezzi di difesa dell'organismo raggiungano, moltiplicandosi, quella quantità che è necessaria a produrre la febbre. Anche le recidive ad intervalli di apiressia più lunghi, vengono spiegate come la lunga durata dai periodi di latenza della malaria per raggiungere, quindi, condizioni simili alle precedenti.

Non possiamo parimenti spiegare l'alternarsi di recidive con distinte specie parassitarie. Pur ammettendo per una sola specie parassitaria le identiche condizioni dei casi precedenti, com'è che non avviene lo stesso per le altre specie parassitarie che alberga l'organismo? Perchè un' infezione si rende latente? È la preponderanza di una generazione nell' altra? È la impossibilità della coesistenza di più specie parassitaria nel sangue? È l' infiacchimento spontaneo che avviene nei parassiti dopo un numero maggiore o minore di generazioni? È quanto non è stato ancora assodato.

E così, pur spiegando le recidive a brevi intervalli, come spiegare le recidive a distanze di mesi e di anni? Abbiamo a quest' uopo raccolto delle storie cliniche, secondo le quali, degli individui avrebbero avuto delle recidive a distanza di 15, 20, 25 mesi dopo la prima, ed assolutamente unica infezione.

Il Tayer, il Manson, il Marchiafava, il Grassi, il Golgi, il Fe-

letti, il Bignami, il Bastianelli, hanno avuto casi simili. E le domande, che or tuttavia vengono fatte, sono per sapere come o dove si vada ad annidare il parassita malarico in quei lunghi periodi di vita latente ad onta della brillante ipotesi del Bignami, fondata sulla vitalità delle spore; ma questa resta solamente una brillante ipotesi non dimostrata.

Del tumore di milza e del fegato negli individui affetti di malaria cronica, dello stato anemico degli stessi e delle forme nevralgiche intermittenti, quelle che qua e là rivelano una forma di malaria larvata molto comune, abbiamo avuto già ed avremo meglio occasione di parlare.

Quello che, invece, dobbiamo ancora notare, perchè esce dalle comuni osservazioni, e perchè porta la questione della malaria in un indirizzo di studii nuovi e molto interessanti, è appunto quello che saggiamente osservava il Gosio in uno dei suoi prodigiosi lavori su tale argomento, improntando le sue ricerche a quei progetti dell'igiene odierna che devono essere i veri fondamenti della medicina sociale. Osservando il Gosio, come ogni morbo infettivo abbia i suoi portatori, in individui affetti cronicamente di questa malattia, così egli continua, sintetizzando il suo pensiero, che vogliamo sia consacrato nella nostra pubblicazione.

« Anche la malaria ha i suoi portatori e questi sono tanto più temibili, inquanto offrono la possibilità di un'enorme moltiplicazione dei germi specifici nell'organismo delle zanzare.

I portatori della malaria appartengono a quella infelice classe di persone, che, o per loro colpa, o per trascuratezza del medico, si accontentano di superare i gravi accessi febbrili, preoccupandosi della loro infermità solo in quanto, col costringerli al letto, li distoglie dalle abituali faccende.

Non appena cessa il parossisma, si ritengono salvi ed abbandonano ogni cura fino al giorno di nuovi grandi accessi. In realtà non si tratta di un ritorno, bensì dell'aggravarsi di un processo infettivo residuale, che, colla sua mitezza, ingannava l'infermo; in altre parole, non ben guarito dei precedenti attacchi, egli continua ad albergare nel suo sangue un residuo dei germi spe-

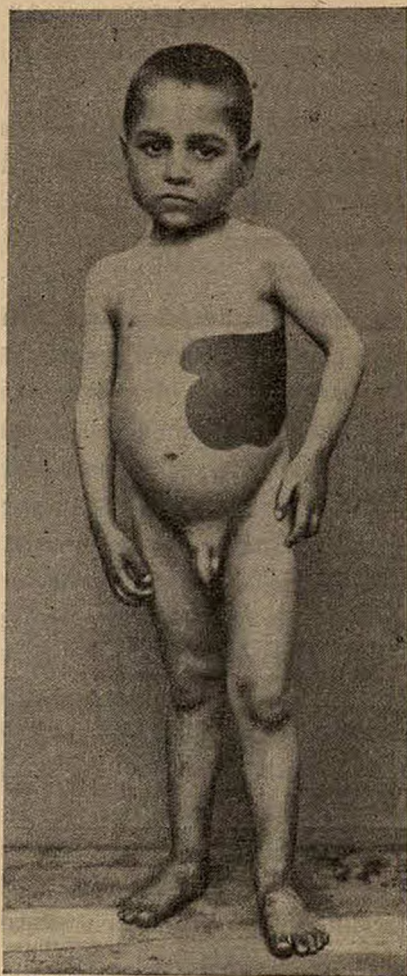
cifici, i quali, man mano moltiplicandosi, pervengono ad una schiera tale, da riprodurre un altro forte accesso. Chi studia

Tipo di malarico

Fig. 27.ª

bene questi casi e li sottopone ad una esatta indagine, sovratutto dal punto di vista termometrico, e dell'esame del sangue,

trova che vera apiressia non esiste. Il malarico si presenta come in un completo benessere: forse non accuserà disturbi; ma il termometro, sovratutto nelle ore vespertine, lascia scorgere un leggiero rialzo di temperatura, in corrispondenza del quale l'esame del sangue rileva qualche raro parassita, i tessuti residui, che giorno per giorno ingrandendosi, preparano la carica necessaria per il forte accesso febbrile. Come si vede, si tratta di tante ricadute nel mal grave, promosse dagli strascichi messi in oblio, di tanti scoppi occasionati dalla stessa miccia, che non si cerca di troncare definitivamente.

Più si prolunga questo stato di cose, e più si rende problematica la guarigione radicale del malarico, non soltanto perchè diminuita la capacità organica agli stimoli curativi, ma ancora perchè, col lungo protrarsi del soggiorno loro nell'organismo, i parassiti malarici diventano sempre più resistenti al chinino, fino a costituire forme del tutto refrattarie a questo rimedio specifico: orbene, a queste forme si attribuisce, fra l'altro, la proprietà di risvegliare il processo infettivo anche dopo lunghissimi intervalli. L'infermo può, adunque, per trascuratezza ridursi ad uno stato, la cui cronicità è sinonimo di irrimediabilità: ed allora a poco a poco subentrano le fasi di cachessia, che preparano la catastrofe finale, col predisporre ad altre aggressioni morbose, o col rendersi causa di gravi disturbi nutritizi e circolatori. Ma fin qui non si tratta che dei mali dell'individuo; ben più temibili sono i danni alla società, per i focolai costituiti dai recidivi: sono appunto questi focolai, che giustificano il titolo di portatori di malaria. Chi percorre le plaghe palustri all'epoca dei lavori agricoli, che in buona parte coincidono coll'infuriare delle febbri, incontra frotte di operai in continuo moto migratorio.

Fra essi è molto facile trovare qualche portatore di malaria; i sani menomamente se ne preoccupano: vi stanno in continuo contatto e si riducono a dormire nella stessa capanna, dove coll'intermezzo delle zanzare specifiche sono destinate a ricevere il virus febbrigeno ».

Le successioni morbose (1).

I. Generalità. — Nel corso di quest'ultimi anni, la clinica della Malaria, uscita dal ristrettto campo di concezioni patologiche che non permettevano altro studio, se non quello degli accessi febbrili e della cachessia, viene verso orizzonti nuovissimi che rispecchiano maggiormente tutta la vasta importanza della grave infezione, mentre danno ad essa quella chiara fisionomia morbosa che non può essere più turbata dall'immane e caotico nosografismo.

Senza dubbio, tutto, il fondamento patologico della Malaria è dato dai soli accessi febrili intermittenti. Ma accompagnano la malaria singolari quadri morbosi e variabili relitti che di essa non sono semplici manifestazioni, che devono essere studiati solamente in rapporto alla somma di fattori, che con essa contribuiscono a crearli, e che molto felicemente il prof. V. Ascoli ha riuniti sotto la rubrica di *successioni morbose*.

Bisogna, dunque, nettamente separare gli effetti puri e proprii dell'infezione da tutte le pretoiforme manifestazioni cliniche che pur insieme con questa infezione si presentano.

Non tutti gli studiosi permettono una scissione così recisa in questo grande capitolo della patologia. Ed è cosa che andremo man mano osservando.

Intanto, cominciamo col dire, col prof. Ascoli, come per *successioni morbose* bisogna intendere quelle sindromi cliniche che in singoli individui derivano da disturbi o lesioni provocate dalla malaria; in altre parole, quei gruppi di sintomi che hanno come causa prima e fondatamentale la malaria, ma che sono preparate prima e poi regolate nella loro evoluzione, da ragioni assolutamente individuali.

L'*individuo*, nel decorso di una malattia infettiva, ha acquistato oggi tanta importanza quanta gli *elementi etiologici*. La clinica

(1) Questo paragrafo è apparso già in speciale monografia.

ha finalmente riconosciuto che, per completarsi, dovea approfondire la conoscenza del terreno in cui un germe morbigeno viene a cadere, seguendo in ciò, l'opera illuminata, coraggiosa ed insistente dell'illustre clinico Padovano.

Da questo terreno, infatti, spessissimo dipende se nella infezione malarica acuta è leso un organo piuttosto che un' altro; se c'è maggiore o minore sviluppo della reazione connettivale: se la mutata crasi sanguigna esplichi più o meno intensamente o in una od in un'altra direzione, i suoi effetti.

Durante l'infezione malarica i legami tra agente causale ed organismo colpito, sono così complessi, intimi e fusi, che sfuggono facilmente a qualunque analisi ed a qualunque controllo; ma nelle sindromi cliniche che succedono all'infezione, il fattore individuale piglia sempre il sopravvento.

Prima d'inoltrarci, perciò, nella nostra trattazione, è bene dire della differenza netta e precisa che passa tra le successioni morbose, i postumi e le complicazioni della malaria.

Abbiamo di già detto specificatamente che cosa siano le successioni morbose. Esse si distinguono dai postumi per questo: questi sono inevitabili, sempre che la malaria intervenga intensamente ed insistentemente; quelle sono, invece, niente altro che dei contingenti che possono o non possono verificarsi — a secondo del caso. Le complicazioni poi, sia che preesistano, sia che succedano all'attacco malarico, perchè si verifichino richiedono indispensabiimente l'intervento di un fattore differente ed hanno un quadro clinico proprio molto bene indeterminato in patologia.

Vi sono — è vero — delle forme morbose — anemie, leucemie etc. — che non si sa se chiamare successioni o complicazioni, essendo dubbia la loro genesi; ma ve ne sono infinite altre sulla cui denominazione sicura e precisa non urge discutere più.

Passiamo, dunque, senz'altro, al rapido esame di tutte le forme di successioni morbose fin'ora precisate e raccolte nelle diverse pubblicazioni di quest'ultimo decennio.

Come è noto, la malaria può ledere indistintamente tutti gli apparecchi e gli organi del nostro organismo, ma lede con maggiore

prevalenza il sangue, gli organi sanguificatori ed il sistema nervoso a cui propriamente si riferisce il maggiore numero delle successioni morbose.

II. Sangue. — Le alterazioni del sangue, stabilite per l'infezione malarica, non scompaiono mai perfettamente. Il lieve grado di anemia va trascurato, quantunque nell'infezione protratta costituisca uno dei caratteri fondamentali della cachessia palustre; ma quando le alterazioni del sangue, per un complesso di condizioni individuali, assumono grande importanza e danno alla forma morbosa un carattere spiccato, allora costituiscono le successioni morbose. Inoltre, il sangue, in alcuni soggetti, assume, a causa della malaria, modificazioni così complesse e singolari, che sembrano toccarlo nella totalità della sua crasi.

Tutte le manifestazioni a carico del sangue, vanno, dunque, studiate in due gruppi distinti: quelle che insorgono improvvisamente e transitoriamente e che vanno considerate come specifiche del sangue dei malarici — poichè rappresentano gli effetti della facilità con cui i globuli rossi perdono l'emoglobina — e quelle che sono poco circoscritte all'infezione malarica.

Le prime hanno come condizione fondamentale della loro genesi la crasi del sangue lentamente ed indivisibilmente modificata e sogliono avere cause provocatrici ora trascurabili ed ora molto evidenti, come il chinino, l'infezione malarica, o l'uno e l'altra insieme.

Fra le seconde va, per ora, la sola tendenza alle emorragie (diatesi emorragica) che in alcuni malarici è molto spiccata, che si sviluppa a preferenza in alcune età, in alcuni luoghi ed aiutata sempre da concause.

Le successioni morbose della malaria, per quanto riguardino il sangue, vanno, dunque, distinte in *anemie*, *emoglobinuria* e *diatesi emorragica*. Dell'emoglobinuria abbiamo già parlato.

Marchiafava, Bignami e Dionisi hanno molto bene studiato le anemie che succedono alla malaria, quantunque questo studio non possa dirsi ancora completo. Queste anemie assumono tre

forme principali: anemia secondaria, anemia grave e mortale ed anemia perniciosa.

L'anemia secondaria si distingue dalle anemie secondarie di altra origine dal fatto che il numero globale dei leucociti oscilla presso a poco nei limiti normali, anzi spesso vi rimane al disotto. Si ha tumore di milza che residua all' infezione e spesso anzi può anche crescere. Kelsch in due casi ha constatato aumento di globuli bianchi relativo ai rossi.

L'anemia grave e mortale si distingue clinicamente per il suo rapido aggravarsi, così rapido, da portare in breve tempo ad un esito letale. L' infermo ha l' aspetto di un canceroso, spesso ha edemi e gravi disturbi intestinali.

Il sangue manca di globuli rossi nucleati: il midollo osseo rimane atrofico (Bignami). Proporzione dell' emoglobina e dei glo buli rossi e bianchi molto ridotta (Engel).

L'anemia perniciosa, dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico, non si distingue dalla forma d' altra origine. L' esame del sangue non ci dà i caratteri di un'anemia altissima, ma invece quelli di una deviazione dei poteri ematopoietici. Secondo Ehrlich il midollo osseo subisce la degenerazione megaloblastica e produce un numero infinito di globuli rossi nuovi i quali sono o in totalità o in larga misura inadatti alle funzioni fisiologiche.

Si dovrebbe, a questo punto, far menzione di alcuni casi di leucemia verificati da Mosler, da Marchiafava e da Ascoli, ma non è noto veramente ancora se e come la malaria agisca a determinare la leucemia, e così di alcuni casi di leucoanemia verificati da Leube, da Banti, da Sacconaghi e da Zeri, egualmente incerti e poco definiti.

Sia negli accessi gravi di febbre, che nel periodo di cachessia può verificarsi nei malarici una forte tendenza all' emorragie. Gli accessi di febbre sono accompagnate — come si sa — da intensa congestione e quindi da emorragie capillari nei centri nervosi, nella milza, nel fegato ecc. Spesso queste emorragie si verificano anche nella pelle, nelle mucose respiratorie, intestinali ecc., e danno luogo a disturbi funzionali.

Quando queste emorragie sono limitate in un organo solo, non hanno che una trascurabile importanza; diventano, invece, molto gravi, quando si presentano contemporaneamente nella mucosa di più apparati. In quisto caso, sono dovute ad una profonda alterazione del sangue, dipendente dall'intensità dell'infezione e da infezioni di singoli organi prodotto dalla causa morbosa iniziale.

Anche durante la cachessia — dicevo — è frequente la diatesi emorragica; più frequente nell'età giovane e localizzata, in particolar modo, nella cute (porpora semplice e porpora emorragica). Sono macchie che insorgono rapidamente e sono ora piccolissime, ora discretamente grandi, disseminate per tutto il corpo; rosee o rosso cupo. Le cause determinanti di questa crisi emorragica sono rappresentate da forti strapazzi, dall'azione del freddo, da infezioni intercorrenti, da incongrua alimentazione. Come queste cause agiscano non si è potuto ancora stabilire. Eppure la sede e l'intensità dei fenomeni dipendono da questo meccanismo determinante dalle condizioni organiche preesistenti del soggetto e forse anche da predisposizione di esso.

In generale, la comparsa della porpora dimossra che è avanzata l'alterazione del sangue, e che la resistenza dello individuo è scarsissima.

III. Milza. — È facile intendere come la milza — l'organo prediletto dall'infezione palustre — debba essere dagli accessi febbrili enormemente danneggiata, nel suo parenchima e nella sua funzione.

Il tumore di milza è un postumo inevitabile; rappresenta una *successione morbosa* nel caso che raggiunga un volume ed un peso tale da riuscire molto fastidiosa all'infermo.

Le splenomegalie spesso si spingono nella ragione mesogastrica, raggiungono financo il pube sulla linea mediana o nella fossa iliaca destra. Impediscono l'abituale evoluzione dello stomaco quando si riempie, spostano il pacchetto intestinale, sollevano il diaframma gravitano come un pondo molesto nella deambulazione.

Questi sono disturbi meccanici prodotti dunque dalla alterazione del parenchima della milza nella sua totalità.

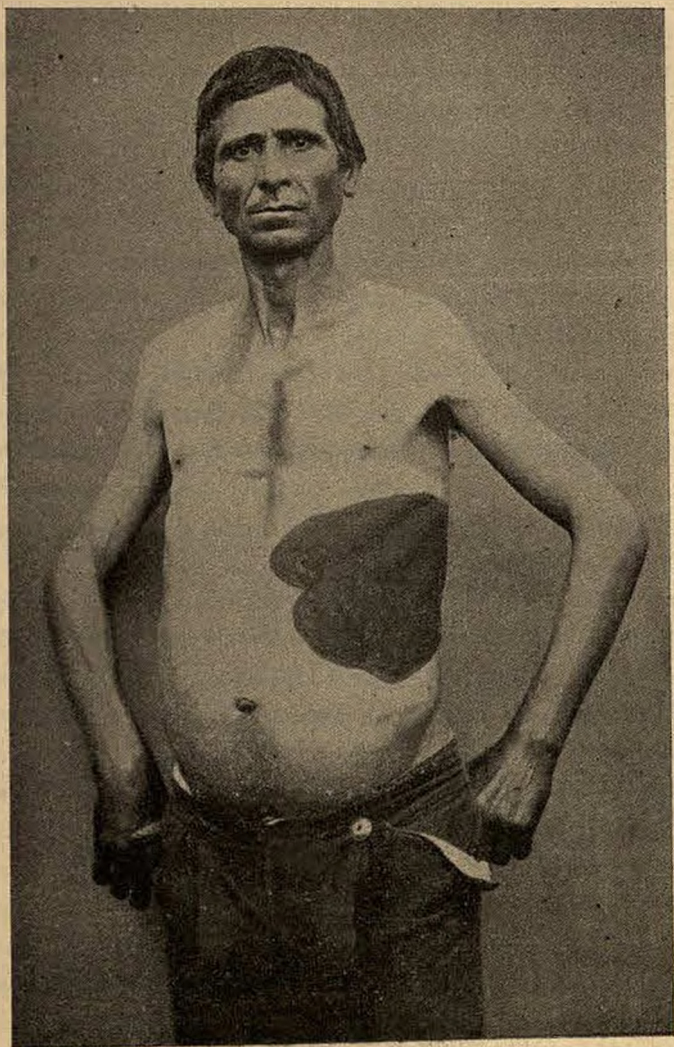



Fig. 8.ª
Tipo di malarico

Ma vi possono essere anche delle alterazioni del parenchima, circoscritte. E queste possono colpire la capsula o il tessuto sot-

tostante e possono intaccare direttamente il parenchima. Le prime si dicono superficiali, le altre profonde. Le superficiali determinano piccoli trombi e quindi zone necrotiche, separate dal resto del tessuto, mediante leggiera flogosi asettica. La flogosi determina conseguente splenite e perisplenite e da quest' ultima può originarsi peritonite con versamento sieroso.

Lo spostamento della milza può trarre con sè gravi disturbi di circolo, di origine arteriosa o venosa, ed anche flogosi e trombosi nelle vene che sono in comunicazione con le spleniche.

Per la sua compressione diretta può dare occlusioni intestinali. Nei casi meno gravi adduce dolori gravativi all'addome con irradiazioni numerose e lontane.

Le alterazioni profonde producono trombi che hanno conseguenze molto più gravi. Si hanno così vaste emorragie che rammolliscono il parenchima, che possono, è vero, riassorbirsi, ma che spesso rompono la capsula e si suppurano (rottura della milza). Producono vivo dolore e si accompagnano con i segni di emorragia interna.

La rottura avviene per l'intermezzo di trombi ed emorragie intraspleniche, ma si verifica anche per soli atti meccanici essendo la capsula diventata suscettibile alle lacerazioni. Certamente il trauma non è mai la causa indispensabile della rottura; ciò che è più importante è la pregressa lesione splenica.

Le forme cliniche con cui la rottura può presentarsi sono: la fulminante, la rapida e la latente.

Queste forme dipendono dalla estensione, dalla profondità e dalla sede di essa.

La diagnosi della rottura di milza non è difficile.

La prognosi è gravissima: la morte per emorragia, sincope, peritonite, è quasi inevitabile.

In quanto ai disturbi funzionali che subisce la milza a causa della malaria, non è molto facile intendersi. Per quanto importanti siano le funzioni di quest'organo ematopoietico, per altrettanto esse sono ancora poco precisate.

Certo sappiamo che anche che sia alterata la maggior parte

del suo parenchima, quella piccola parte restante può sopperire, in certo modo, ai bisogni fisiologici, senza dire che vi sono altri organi che sopperiscano a sufficienza. Ma con ciò non è a dire che si potrebbe fare a meno della funzione di un organo. Ben altro. È legge biologica che non esistono capacità funzionali superflue. E le esperienze di Eck hanno dato, riguardo alla milza, la più solenne cunferma. Si stabilisce spesso, è vero, nel nostro organismo una certa compensazione per la meravigliosa solidarietà che lega tutti gli organi nostri, ma nessuna funzione è superflua od inutile: gli animali smilzati (Erk) non reagiscono rispetto a veleni emolitici così come gli animali normali!

A chi conosca l'anatomia dell'albero circolatorio e quindi il decorso ed il destino del nostro sangue, non riesce certo difficile intendere come, quando la milza sia alterata nella sua costituzione e nella sua espansibilità—come avviene nella malaria—dopo un certo numero di accessi—divenga inadatta agli uffici ch'essa ha di valvola arteriosa e venosa.

Se questa valvola entrasse in funzione soltanto nei grandi squilibri di circolo (malattie di cuore, malattie di fegato, etc.) avrebbero nei malarici una importanza relativa, ma invece l'altlena circolatoria tra il fegato e la milza, tra cui è interposto lo stomaco, è un fatto continuo nella vita di ogni giorno: basti ricordare come la milza ingrossi alcune ore dopo ogni pasto per ritornare quindi alla grandezza normale.

Questo stato di cose influisce di certo poderosamente sulla funzione oltre che della milza e del fegato, anche su quelle dello stomaco e del pancreas e forse, per l'intermezzo di pro fermenti che immette nel circolo generale, sull'attività nutritiva in genere.

Baccelli, Schiff, Herzen, Luciani, hanno studiato e discusso esaurientemente questo argomento. Si è venuti a questa conclusione, che cioè, il piccolo circolo addominale (Baccelli) governa la nutrizione e ch'esso è gravemente disturbato dalla malaria, per la precipua causa delle lesioni spleniche.

S'intende come i malarici debbano soffrire frequenti disturbi gastro-intestinali e come ne debba soffrire la nutrizione generale.

Ciò va detto, per quanto riguardi la funzione circolatoria della milza. Ma vi è di più.

Sappiamo che in tutte le malattie infettive per molteplici meccanismi vi è sempre un certo turgore della milza. Ebbene, neppure questa, che può andar considerata come un'abituale funzione sua, neppure questa sopporta quand'è alterata per malaria.

Senza insistere su altre funzioni della milza—del resto, poco precisate—diciamo un'ultima parola intorno ai suoi effetti sulla morfologia del sangue. Negli accessi febbrili, fino a che la milza è relativamente in buone cundizioni e la distruzione globulare è intensa, si formano pochi globuli rossi nuovi, ma si verifica una forte policolia, onde diarrea, vomito e spesso ittero.

Quando la milza, dopo ripetuti accessi è molto ingrossata e molto alterata nella sua struttura, i globuli vengono distrutti in minor numero, è anche scarsa l'emolisi, e non solo si formano pochi globuli rossi, ma poca sostanza colorante è addetta al fegato nell'unità di tempo.

In complesso, non è possibile, forse, determinare un preciso quadro clinico di tutte queste alterazioni, ma certo è, che la lesione della milza ha una parte ragguardevole nella determinazione dei danni che le funzioni digerenti e nutritive subiscono per l'infezione malarica.

IV. Fegato.—Le alterazioni del fegato—frequenti quanto quelle della milza — vanno considerate in due ordini distinti: alterazioni dei vasi sanguigni e alterazioni degli elementi cellulari. Le prime dipendono sempre dai parassiti circolanti, le seconde dalle tossine e dalla quantità di sostanza colorante che vi spinge la milza.

L'ittero è veramente l'ultimo sintomo derivante dal fegato in casi di malaria; altri fatti riscontrati dal Guarnieri e dall'Ascoli non sono ancora ben definiti. L'ittero si riscontra in un numero ristretto di casi di terzana semplice, un pò più frequentemente nella terzana subentrate È modice, transitorio, decorre, con i caratteri di un ittero pleiocromico, cioè, si accompagna con fecci molto colorate.

Il presentarsi o no dell'ittero non dipende tanto dall'intensità dell'infezione quanto dalla massa in materia colorante e di tossine che la milza manda nell'unità di tempo e dalla facoltà del fegato ad elaborarla.

Questa itterizia va distinta da quella che è fenomeno ordinario dell'emoglobinuria dei malarici.

Le alterazioni del fegato si ripetano ad ogni accesso. Il fegato non ritorna del tutto normale, le cellule lese, parte si rigenerano parte son sostituite da connettivo; il pigmento dei parassiti si dispone alla periferia dei lobuli (Marchiafava).

Il fegato, alterato nella circolazione e nella struttura cellulare pervaso da sangue di composizione abnorme, non compie con la fisiologica energia i processi di disintossicazione e di sintesi che regolano la nutrizione nelle svariate condizioni della vita. Sarà quindi disturbata la rigenerazione del sangue; la eliminazione della bile può essere ora abbondante ed ora scarsa, sempre più o meno modificata clinicamente, specie nei componenti coloranti, alterando le funzioni gastro-intestinali, e contribuendo a dare ai malarici quella tinta giallo-terrea, itterica, che li contraddistingue. In generale non vi sono segni di stasi nel circolo portale.

Il fegato, quando sono molto intense le modificazioni che subisce negli attacchi febbrili, può andare incontro ad un'atrofia, in seguito a necrosi cellulare estesa od alla chiusura più o meno abbondante di vasi sanguigni. L'atrofia del fegato nei malarici è secondaria alla pilitrombosi. La trombosi della parte avviene spesso nell'anemia che consegue ad un'intensa infezione malarica.

La cirrosi volgare epatica è una delle successioni morbose più felice di studi e di discussioni. Ammessa dapprima unanimamente, ha trovato poi dei decisi contradittori. Tommasi, Cantani, Cardarelli, hanno sempre ammesso che la malaria determinasse tale cirrosi, Marchiafava e Bignami l'anno invece sempre negata. Frerichs l'ha ammesso con riserba. Colin e Leveran l'hanno creduta un fatto raro.

Ascoli dà un certo valore alle osservazioni cliniche di Cantani e Cardarelli.

Si sono occupati anche dell' argomento, Chauffard, Fenoglio e Banti. Anzi, Hemmeter annovera tra i casi di morbo di Banti la cirrosi epatica che interviene con una certa frequenza nei malarici, ma ciò è perfettamente erroneo. Il Banti è troppo limpido nella descrizione del morbo, che da lui prende nome, per essere questo confuso con altre entità morbose. Lanceraux ha descritto come dipendenti da malaria una forma di cirrosi palustre con fegato grande, con ittero senza ascite; adunque una cirrosi, ipertrofica.

Quello che bisogna tener presente è questo: le lesioni epatiche da malaria si caratterizzano dall'abbondanza e dal contegno del pigmento. Ma non è opportuno cercare varietà di cirrosi pigmentarie: il pigmento non altera l'evoluzione delle lesioni epatiche, nè il corso clinico.

V. Tubo digerente — Non è possibile individualizzare bene le successioni morbose della malaria in quanto riguardino il tubo digerente, poichè manca ancora una causistica capace di darci a riguardo notizie precise.

E questa casuistica manca, prima, perchè in generale i metodi di esame delle funzioni digerenti sono insufficienti e pure molto complessi, poi, perchè sono di una complessità inappurabile tutte le reazioni che provocano gli alimenti. Aggiungiamo subito che la digestione è una funzione, non solo del tubo gastro-intestinale ma è una funzione subordinata allo stato del fegato, del pancreas e della milza. La malaria, dunque, che altera tanto questi visceri, lederà di conseguenza le funzioni digerenti. E di più ancora: il tubo digerente risente — siccome grande emuntorio del nostro organismo — in modo squisito ogni alterazione di crasi sanguigna. E così possiamo subito enumerare in ordine topografico, tumefazione e pallore della mucosa del cavo bucco-faringeo, alito fetido salivazione abbondante, mucosa delle gengive sanguinante, disturbi di appetenza, pervertimenti di gusto, gonfiore epigastrico con senso penoso di tensione, dolori e spesso vomito, assorbimento incompleto, peristalsi debole, meteorismo, costipazioni che si alternano

capricciosamente con diarree abbondanti, ostinate, ora sierose, ora biliose, ora sanguinolenti.

Nella malaria grave, ai fatti di congestione segue la trombosi, con consecutiva necrosi di tratti di mucosa, ed emorragie puntiformi. Da ciò possono originare, infine, atrofie e lesioni degenerative.

Ma — ripeto — pochi ed oscuri casi sono stati finora annoverati, onde resta questo capitolo delle successioni morbose della malaria ancora poco determinato.

VI. Appar. Cardio-vascolare. — L'apparecchio cardio-vascolare risente moltissimo l'influenza della malaria.

Nel principio e nel corso dell'accesso si può spesso constatare dilatazione acuta del cuore e dell'arco aortico e in casi più gravi insufficienza mitralica (Rauzier). Il miocardio può esser leso gravemente e ciò si deduce dai caratteri del polso nelle perniciose e dal reperto anatomo-patologico. Altri disturbi cardiaci possono dipendere da alterata innervazione. Sono disturbi che durano poco; che spesso non richiamano l'attenzione del medico; ma in certi casi essi costituiscono dei fatti molto gravi e perciò niente trascurabili.

Si può verificare anche la stanchezza del cuore (Gallenga) assumendo le apparenze di tachicardia parossistica; si può ascoltare un rumore di galoppo con sede tricuspidale e con rinforzo e sdoppiamento del secondo tono polmonare — rumore che ha la sua patogenesi nelle condizioni della milza e del fegato.

Ferve una viva discussione (Durozier, Maglavan; Kebch, Saveran, Marchiafava, Bignami, Lanceraux) sulla possibilità o meno di una vera endocardite da malaria.

Potain ammette timidamente un'endocardite; Lanceraux e Huchard pare abbiano osservato l'endoartrite cronica.

Quello che dobbiamo ricordare, come fatto indiscutibile, è che, la massa del sangue, per la vasocostrizione e vasodilatazione, ora periferica ora centrale, a seconda che si sia al principio od alla fine d'ogni accesso, produce grandi spostamenti. Ricordare anche

l'influenza della intossicazione specifica e l'azione dell'aumentata temperatura. Le modificazioni del polso in rapporto colle fasi dell'accesso febbrile sono notorie.

VII. App. respiratorio. — Sull'azione che la malaria esercita nell'apparato respiratorio tutti gli autori sono fra loro discordi. Fino a quando i fenomeni respiratori sono fugaci e decorrono paralleli con l'intensità e coll'andamento del parossismo malarico, non si possono considerare che come epifenomeni dell'accesso. Quando presentano gravità speciali, servono a designare particolari forme perniciose (Baccelli).

Si erra nel considerare come dipendenti da malaria, o addirittura quali successioni morbose, fenomeni clinici che sono soltanto l'espressione d'infezioni secondarie diplococciche. Così non è ad addebitare alla malaria — in casi di evidente tubercolosi — delle congestioni intorno alle zone infiltrate con aderenze pleuriche. Si tratta evidentemente di associazioni morbose e non di vere successioni. Le successioni morbose della malaria a carico dell'app. respiratorio, hanno trascurabile importanza clinica. E così non è possibile ancora intendersi definitivamente sulla pseudo-tubercolosi da malaria tanto studiata dal Graff e sul pneumo-paludismo studiato dal De Brun. A questi due argomenti hanno dato anche il loro pregevole contributo Grasset, Lègues, Naamè, Crespin, Malfert e Lanceraux.

Per la pseudo-tubercolosi da malaria può dirsi che la malaria influisca solamente sull'evoluzione della tubercolosi; per lo pseudo-paludismo può dirsi, in conclusione, che tutti i fatti che l'accompagnano devono verosimilmente ascriversi a complicazioni.

VIII. App. urinario. — Nell'apparato urinario possono verificarsi, in seguito a malaria, disturbi funzionali e lesioni organiche. Tra i disturbi funzionali si consideri *la poliuria* — acuta o cronica — (Rem-Picci, Massé); la *albuminuria* — febbrile e cachettica — febbrile e post. malaria (Rem-Picci, Thayer); la *ci-*

lindruria (Carducci), l'*ematuria* (Viekham Legg. Sorel, De Giovanni, Baccelli, De Rossi).

Sull'albuminuria dei malarici — ch'è la più diffusa, la più interessante — è bene riassumere quanto segue:

1.°) La proporzione con cui si presenta l'albuminuria nei malarici varia, in limiti estesi da regione a regione (bassa a Roma, alta a Baltimora);

2.°) L'albuminuria si presenta molto più spesso nei cachettici, che non in rapporto agli attacchi febbrili;

3.°) È più frequente nella malaria estivo-autunnale, che in quella indotta dalle altre specie parassitarie;

4.°) Questo fenomeno sembra più comune nell'età giovane che nella matura.

In quanto alle lesioni organiche, le nozioni sono anche molto esatte. Le sostanze tossiche, generate nell'accesso febbrile, passando per il rene dànno alterazioni prevalenti alle anse glomerulari con trasudazione nella capsula; necrosi, talora estesa degli epiteli, sfaldamento di essi. Queste lesioni sono estese a tutta la superficie renale. Le lesioni parenchimatose d'origine tossica perturbano la funzione secretiva renale: dànno edemi intensi e grave uremia. (Kelsch, Kiener e Marchiafava).

Più rare sono le alterazioni renali di origine meccanica, cioè, congestioni vascolari e ristagni con globuli parassitiferi, leucociti, pigmentati, alterazioni degli endoteli vasali.

I due gruppi di alterazioni possono trovarsi uniti nello stesso rene, nei casi gravi di nefrite.

Le nefriti dipendenti dal parassita con fase semilunare, sono le più frequenti, i primi accessi febbrili danno luogo a nefrite, più spesso che le recidive (Kelsch, Kiener e Thayer), perchè l'intossicazione indotta da questa specie parassitaria è più intensa e l'organismo è più intollerante alle proprie invasioni.

Il parassita della terzana semplice — assai di rado quello della quartana — dà origine prevalentemente a miti forme tossiche.

Non tutti gl'individui risentono alla stessa maniera i danni che la malaria porta al rene.

I negri vanno soggetti alla nefrite più dei bianchi; i giovani più dei vecchi.

IX. Pelle. — Nella malaria si presentano manifestazioni cutanee varie per aspetto, estensione, diffusione, decorso, significato; diverse poi, a seconda che ricorrono con gli accessi febbrili o si stabiliscono nello stato cachettico.

L'importanza di esse sta in ciò, che sono in rapporto con uno stato d'intossicazione più o meno profondo e persistente. Le forme che assumono non hanno in sè nulla di così specializzato che li renda utilizzabile a scopo diagnostico o prognostico.

Per riassumere, diciamo che si hanno con la malaria, modificazioni delle funzioni fisiologiche della pelle (colorito, disturbi vasomotori, sudore); manifestazioni abnormi diffuse, che talvolta mentiscono esantemi; forme cutanee circoscritte.

Di questo capitolo delle successioni morbose, ricchissimo di studî e di osservazioni, si sono lungamente occupati Lewin, Tomaselli, Marchiafava, Bignami, Griesinger, Halvagni, Kelsch, Kiener, Rempicci, Carducci, Schupper, Bardellini, Lassalvy, Moncorvo, Diva-Rocci, Puccinotti, Masucci, Maiocchi, Manassei, Osler ed altri.

X. Sistema nervoso. — La malaria, già nelle manifestazioni ordinarie dell'accesso febbrile, mostra azione elettiva sul sistema nervoso. Nelle infezioni più severe, i fenomeni a carico del sistema nervoso culminano su quelli a carico di qualsiasi altro organo: si nota comunemente eccitazione generale, ambascia, vaniloquio, tremori spasmodici, immobilità delle pupille e, sul declinare dell'accesso, profonda depressione delle forze o attundimento psichico.

Se a tali sintomi abituali, variamente intrecciati, se ne aggiungono altri (ad esempio, disturbi dell'equilibrio, disartrie, paresi e paralisi più o meno estese, convulsioni, delirio), e specie se persistono del tempo dopo l'accesso, originano quei multiformi complessi morbosi, che dobbiamo studiare come *successioni* della malaria (V. Ascoli).

L'infezione malarica, nel cui decorso ordinariamente si incon-

trano spiccati disturbi nervosi consecutivi alla febbre, appartiene alla varietà della terzana subentrante. Essi non sogliono sopravvenire ai gravi eccessi, spesso con febbre sub-continua, che caratterizzano l'infezione iniziale; per lo più intervengono quando l'infezione ha già assunto decorso intermittente, e allora singolarmente quando ha già alterato l'organismo e lesa la funzionalità nervosa con ripetuti attacchi.

L'accesso febbrile, in genere, è intenso. Ora i disturbi nervosi erano già manifesti lungo l'accesso, senza renderlo molto grave, ora erano talmente pronunziati da costituire una perniciosa, cui soltanto le cure precoci e ben dirette hanno deviato dal fatale andare: mentre la temperatura torna al normale i fenomeni nervosi persistono, spesso attenuandosi, talora accentuandosi.

Non è raro che molti elementi del complesso nervoso si rendano palesi dopo che l'accesso è finito: nella tempesta sollevata dall'infezione residuano aggruppamenti nervosi più o meno circoscritti che nel disordine generale delle funzioni decorrevano inosservati.

Infine, nelle manifestazioni nervose, talvolta, insorgono rapide, inopinate, accompagnandosi con grave malessere, mentre la temperatura è rimasta normale: l'esame del sangue ha rilevato in alcuni casi (Angelini e Torti), in corrispondenza di esse, la maturazione di un ciclo asessuale del parassita.

In quest'ultimo caso, considerando l'aumento della temperatura come un fenomeno non essenziale dell'accesso febbrile, ma contingente, si può dire che i fenomeni nervosi lo rappresentano in totalità.

Così si deve concludere, che le multiformi sindromi nervose insorgono nella malaria per lo più in modo acuto, in corrispondenza, talvolta quasi in sostituzione, d'un eccesso febbrile.

È d'altronde ovvio, quantunque non frequente, che, nei profondi perturbamenti quali ripetuti attacchi malarici sogliono indurre nell'organismo, fenomeni nervosi vengano a stabilirsi anche nella apiressia e fuori del ciclico sviluppo dei parassiti. Questa specie di manifestazioni evolve per lo più in modo lento e in rapporto con lo stato discrasico del soggetto.

Adunque, quanto all'inizio, le manifestazioni nervose da malaria si stabiliscono per lo più in modo accessionale e in rapporto con l'evoluzione dei parassiti: di rado si insediano lentamente e progressivamente nello stato di cachessia più o meno pronunciata.

Le successioni morbose della malaria possono comprendere tutti quanti i disturbi del sistema nervoso, sia della sfera organica, sia della sfera psichica.

I fenomeni di motilità predominano fra i sintomi organici e si distinguono non tanto per il modo d'iniziarsi o decorrere, quanto per il modo svariato, arbitrario, quasi capriccioso e peculiare alla malaria, con cui si associano.

I disturbi di deficienza d'innervazione sono più comuni che non quelli per eccesso di stimolo.

Manifestazioni psichiche attenuate coronano quasi sempre le manifestazioni organiche, specie nel loro inizio: si tratta di uno stato stuporoso con obnubilazione della coscienza. Esse sono quindi sintoma quasi costante, ma più o meno transitorio, nelle sindromi nervose che seguono alla malaria. Talvolta, fortunatamente di raro, esse raggiungono caratteri spiccati e fisonomia propria.

Per intendere nel loro insieme le proteiformi sindromi che alla malaria conseguono è opportuno ricordare come esse siano comparabili a quelle oggigiorno, abbastanza bene definite, che si devono alla più parte delle infezioni e a talune intossicazioni.

Certe sindromi post-infettive della tifoide e della difterite, eresipela, polmonite, vaiuolo, scarlattina, per non pochi caratteri somigliano ad alcune fenomenologie che dovremo descrivere tra le successioni della malaria.

Ma, considerando queste in blocco, trovano un miglior termine di confronto nell'intossicazione da alcool etilico, in quanto specialmente essa è di natura ben determinata.

Nell'alcoolismo acuto si riscontra la cefalea accompagnata da concitazione delle funzioni e da uno stato vertiginoso più o meno spiccato con disturbi della statica e andatura incerti; nei gravi accessi da malaria questi fenomeni s'incontrano tutti e molto manifesti. Il gruppo di fenomeui vertiginosi con debolezza motoria

e atassia cerebellare residua, in molti casi, ad accessi forti di febbre malarica, accompagnandosi con fenomeni disartrici. Negli accessi gravissimi si arriva al delirio allucinatorio, spessissimo allo stato comatoso e talvolta persino agli spasmi e alle convulsioni.

Le perniciose soporose e comatose sono le più frequenti, di raro si presentano le perniciose deliranti e convulsive.

Questa gradazione dei fenomeni cerebellari ai cerebrali si riscontra perfettamente, come ognun sa, nell'alcoolismo acuto.

Un'altra fonte di rassomiglianza deriva da che gli accessi febbrili tendono a ripetersi e le intossicazioni alcooliche pure finiscono per succedere l'una all'altra con vece più o meno assidua.

Con il rinnovarsi delle intossicazioni alcooliche, come col succedersi degli accessi febbrili, le manifestazioni nervose divengono più frequenti, e non di rado durano del tempo allora, oltre l'azione della causa determinante.

L'abitudine inveterata dell'alcool lede il sistema nervoso, e dà luogo a gravi disturbi organici e psichici. L'ottusità dei sensi, la labilità della memoria, lo stato stuporoso ed inerte dei malarici cronici, la stessa parola lenta ed incerta consentono di porre ancora a riscontro il malarico in cachessia con l'alcoolista cronico.

Come nell'alcoolismo, dopo che il soggetto è più o meno profondamente guasto, sviluppano facilmente le nevriti, così nella malaria, quando un certo numero di attacchi si è verificato o l'infezione è forte, originano, più o meno acutamente, nevriti multiple, di raro come manifestazione isolata, più spesso in corteggio di sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Comparare, porre a riscontro non significa identificare. La malaria che induce elevazioni di temperatura, disturbi locali nel circolo cerebrale, lesioni profonde della milza e del midollo osseo non può considerarsi per i suoi effetti eguale all'alcool. Quelle qualsivogliano sostanze che originano nella schizogenesi non possono essere identiche all'alcool etilico.

La malaria è una condizione ben più complessa che l'alcoolismo. Le psicosi, pur conservando sempre qualcosa dell'atteggiamento anzidescritto, non hanno fisonomia propria, ma possono de-

correre con i sintomi di tutte le sindromi mentali: i fenomeni organici possono essere così svariati (centrali e periferici, motorii e sensitivi) che l'impronta cerebellare sia difficile a riconoscervi: talvolta manca addirittura.

Il parallelo fatto dall'Ascoli comprova che (Baccelli) nella genesi dei fenomeni da malaria entra, per gran parte, una causa tossica ma specialmente giova per esplicare la tendenza della malaria a determinare disturbi a carico del sistema nervoso, e vale ancora più per intendere i caratteri e le note fondamentali di questi disturbi.

L'intossicazione, infatti, governa gli aggruppamenti sintomatici che abbiamo ricordato or ora essere peculiari.

Riepilogando: i malarici hanno spesso l'aspetto di sognatori. Le manifestazioni psichiche in essi si contraddistiguono per lo stato confusionale e per la facilità delle allucinazioni. Un tale stato psichico lo presentano più o meno adombrato, tutti i malarici con disturbi organici a carico del sistema nervoso.

Come le manifestazioni psichiche hanno un carattere proprio, così i disturbi organici residuali agli accessi gravi distinguonsi per un complesso di fenomeni riportabile ad una *sindrome cerebellare.*

È merito di Pansini di averne sceverato i fenomeni elementari, e di averli rapportati ad un complesso sintomatico noto e abbastanza determinato. Questa sindrome si rinviene, completa od incompleta, pura e più spesso associata ad altre manifestazioni nervose, in quasi tutte le successioni morbose della malaria.

Dovremmo studiare, più minutamente, questi fenomeni psichici e organici propri dei malarici.

Nei malarici, sì gli uni che gli altri, non si trovano nella purezza e nella relativa semplicità con cui si presentano negli alcoolisti.

Ed oltre che la malaria devono entrare in linea di conto le condizioni del soggetto. Oltre le sue speciali *disposizioni morbose* vanno messe in conto gli effetti di lesioni di singoli organi.

Per intendere l'entità delle manifestazioni organiche gioverebbero assai i reperti anatomici. Ma l'anatomia patologica è deficiente, perchè i casi di malaria con lesioni nervose relativamente di rado riescono letali (V. Ascoli).

Nei casi sezionati, poi, quasi mai da una parte è studiato macro e micro-scopicamente tutto il sistema nervoso e vien tenuto conto delle lesioni dei visceri principali; e dall'altra le alterazioni trovate non sono messe a confronto di una storia clinica particolareggiata. All'incontro, i reperti sono frammentari. Essi dimostrano che per lo più le lesioni sono molteplici.

Per avere dei punti anatomopatologici di orientamento è necessario rivolgersi ai reperti delle *perniciose*.

Dalle nozioni da essi fornite dobbiamo trarre le norme per intendere la patogenesi e il corso delle successioni morbose che la clinica ci presenta in quadri assai variabili e sempre complessi.

I disturbi che l'organismo presenta nelle perniciose risultano sia dei danni subìti dai centri nervosi, sia dallo stato generale di intossicazione.

Alcune alterazioni di centri nervosi (stasi globulare, stasi parassitaria, alterazioni endoteliari) sono per lo più diffuse a tutto l'encefalo, e, come ognun vede, possono essere *transitorie*: fino a che avviene la sporulazione e sono distrutte le emazie parassitifere dura l'intossicazione locale e il disturbo di circolo. Quindi il circolo può ristabilirsi. In tempo più o meno breve si ripristinano pure gli endoteli.

Più stabili devono essere le lesioni delle cellule nervose. Sono state trovate ora abbastanza intense (Marchiafava, Bignami, Monti Benvenuti), ora assai scarse o deficienti addirittura (Bianchi-Mariotti). Esse dipendono dalle condizioni locali sia di circolo; sia d'intossicazione, e sono influenzate dallo stato degli altri organi.

Più caratteristiche sono le piccole emorragie, che talvolta si trovano sparse nei centri nervosi o li gremiscono addirittura, che spesso sono minime, capillari, ma non di rado raggiungono estensione alquanto maggiore per la loro confluenza.

Il decorso delle sindromi nervose dipende dall'evoluzione di

ognuna di queste lesioni; ma dipende specialmente dal modo come i delicati e complicati meccanismi regolatori delle funzioni nervose, possono a seconda dei centri lesi e delle alterate vie di connessione, riprendere i loro rapporti.

Tutte le alterazioni sono in genere diffuse, ma l'esperienza mostra che hanno delle sedi di predilezione. Risalendo dai sintomi alle probabili lesioni corrispondenti si deve dedurre, che esse sono, se non circoscritte, almeno più intense in determinate zone. In parecchi casi l'anatomia patologica ha confermato le deduzioni cliniche. Se non che, le nozioni tuttavia poco complete sulle localizzazioni cerebrali, ma specialmente la varietà dei fenomeni morbosi, non permettono di stabilire neppure clinicamente con precisione in ogni caso la zona lesa.

L'esperienza clinica insegna che la malaria non lascia dietro sè disturbi nervosi rilevanti ai primi colpi dell'infezione, ma almeno dopo parecchi attacchi. Le varie lesioni nervose dell'accesso, ripetendosi, sembra abbiano bisogno di essere più profondamente penetrate e quasi consolidate. È difficile dire quanto vi contribuiscono le alterazioni di altri organi: oggi intravediamo appena l'importanza delle degenerazioni e necrosi dei singoli gruppi cellulari.

Certo, alterando gli organi fondamentali, la malaria genera quella discrasia (anemia, disturbi del fegato, del rene, ecc.) speciale, che danneggia la nutrizione di ogni tessuto. Questo speciale stato tosso-infettivo deve influire sui disturbi nervosi che insorgono acutamente. Costituisce poi il fondamento essenziale di quelle sindromi nervose che si stabiliscono negli stati di cachessia più o meno progredita (psicosi, nevralgie, nevriti, ecc.). Per provare l'importanza della discrasia è appena necessario accennare alla frequenza di molteplici e permanenti disordini nervosi nelle anemie gravi. Meritano menzione a parte le capsule surrenali: come alla loro alterazione acuta potrebbero in parte devolversi i fenomeni di collasso in talune perniciose, così alla alterazione residua può attribuirsi la *ipercromia* e la *fiacchezza*

proprie dei vecchi malarici, L'anatomia patologica delle capsule surrenali è tutta da fare.

Singole sezioni del sistema nervoso, risentono, a preferenza e squisitamente, i danni della turbata nutrizione. Le manifestazioni nervose sorgono spesso dietro un accesso malarico; talvolta per cause comuni o del tutto insignificanti. Nel loro decorso non sono legati alla evoluzione dei parassiti: sono piuttosto dipendenti dalle modificazioni che la discrasia subisce e dalle condizioni di funzionalità, in cui può mettersi la parte colpita del sistema nervoso;

Nelle forme nervose, siano in rapporto con i parassiti, siano discrasiche, si può con sicurezza notare il fatto che la frequenza e l'intensità dei fenomeni nervosi è maggiore là dove domina la malaria più grave. Ciò deve imputarsi tanto alla specie dell'infezione quanto alle condizioni estrinseche (del clima, abitudine, ecc.). È infatti indiscutibile che alcune concause (come, vita disagiata, strapazzi, disturbi intestinali, ecc.) contribuiscono alla genesi delle affezioni nervose consecutive alla malaria: questi coefficienti hanno molto peso nel facilitare, ma specialmente nel peggiorare, il decorso dei disturbi nervosi.

Prima di terminare lo studio dell'influenza della malaria deve ancora discutersi se una parte nella genesi dei disturbi nervosi, siano acuti, siano cronici, abbia la chinina. Essa agisce sulla cellula nervosa, ma si concentra prevalentemente sul bulbo quando le dosi sono un po' forti (Pouchet). Genera nell'uomo susurro e tintinnio agli orecchi, ottundimento cerebrale, indebolimento della amaurosi; difficoltà della parola; disturbi d'equilibrio. Produce sperimentalmente anestesie, accessi epilettiformi. Agisce attivamente sui fenomeni vasomotori (e per l'intermezzo dei centri nervosi e per aziono sulle fibre muscolasi dei vasi).

Gli affetti della chinina possono mettersi sulla bilancia, quando i sintomi nervosi compaiono bensì dopo gravi accessi, ma anche dopo forti e ripetute dosi di chinina. Gli effetti dannosi di altre somministrazioni di chinino, i beneficii della sospensione serviranno di norma nel valutare l'importanza d'un tal coefficiente.

L'importanza che in ogni successione morbosa torna alle con-

dizioni individuali, risulta accresciuta nel vasto campo delle manifestazioni nervose, perchè qui più svariate e spiccate sono le differenze fra soggetto e soggetto, e perchè nella loro parte più grossolana possono essere dimostrate direttamente da una pesante tara neuropatica negli ascendenti e collaterali da stigmate degenerative ecc. L'alcolismo o la sifilide aumentano, o talvolta creano nel sistema nervoso il luogo della minorata resistenza.

Per le condizioni patogeniche annoverate, risulta evidente che i quadri morbosi, inclusi tra le successioni morbose vere e proprie della malaria, devono essere molteplici e complessi ed avere decorso assai variabile. Ora, ricorrendo con l'evoluzione dei parassiti, si ripetono ritmicamente con essa, ora invece si protaggono per tempo più o meno lungo. Spesso si arricchiscono di nuovi sintomi e s'aggravano nei primi giorni dopo cessata l'infezione attiva. Ciò avviene specialmente per le lesioni centrali, ed è con probabilità dovuto ai danni progressivi dei disturbi di circolo e sopratutto delle emorragie.

Una descrizione che s'attagli alla multiforme casuistica, non che difficile, è impossibile. Se si paragonano le relazioni cliniche date anche soltanto qualche anno fa dai migliori osservatori con le più recenti, si è colpiti subito dal poco rigore con cui si è riconosciuto il nesso con la malaria, e si è impressionati dalla descrizione clinica sommaria e grossolana. Voler sindacare l'opera altrui, su elementi di fatto del tutto manchevoli è opera pericolosa. Sicchè dobbiamo riconoscere che occorre una casuistica clinica più ricca, ma specialmente bisognano storie complete ed esatte per costruire un tal capitolo di patologia.

Siccome abbiamo visto, nei malarici, i sintomi più salienti si aggruppano abitualmente in un certo ordine, venendo così a formare delle vere sindromi: oggi può già cominciare uno studio clinico delle sindromi più comuni.

Pertanto, eliminando dal nostro studio tutta quella casuistica, in cui il rapporto di dipendenza dalla malaria è parso assai lento o incerto o del tutto arbitrario, si potrebbe dare la descrizione clinica delle più note *sindromi nervose* definendo ogni sindrome

per l'aggruppamento dei sintomi più culminanti, perchè, con un minutissimo esame, non si rinverrebbero due casi analoghi. Così, tra sindrome e sindrome esistono casi misti che rappresentano come anelli di passaggio. Sarebbe quindi assolutamente necessario limitarsi ai casi più tipici.

Bisognerebbe, sempre secondo il precedente Autore, disporre le successioni in tre gruppi, secondo che, a causa dei caratteri *predominanti,* si possono riportare, a lesioni dell'asse cerebro-spinale, ad alterazioni dei nervi periferici ed alle neuro-psicosi. Ma di ciò, in altro luogo ed in altra circostanza.

Brevi cenni sugli effetti sociali: Malaria e degenerazioni antropologiche. Emigrazione. Analfabetismo. Danni economici. Organizzazioni economiche e politiche. Natalità. Morbilità e mortalità. Statistiche. Selezione darwiniana: degenerazione di razza. Problema di scienza, di morale, di economia, di politica.

Se volessimo considerare categoricamente tutti quanti gli effetti sociali che la malaria produce nel nostro paese, noi usciremmo dai limiti propostici in questo studio ed anche dall' indole della presente pubblicazione.

Per dire dell' importanza scientifica e sociale della questione della malaria, abbiamo di già rapidamente accennato a questi effetti sociali della malaria, in altra parte di questo lavoro sul Mezzogiorno d'Italia. Per debito di ordinata esposizione, qui completeremo il triste quadro che la malaria prepara nella nostra regione.

E dovremmo noi cominciare col mostrare lo sfondo su cui si eleva la povera nostra popolazione meridionale, stringendo in una breve sintesi tutte quante le degenerazioni antropologiche, che la malaria produce, consegnando così alla Nazione stormi di creature smunte ed invalide, creando quell'enorme campo umano, spaventevolmente predisposto a tutte le infezioni, per cui, i dati statistici, quelli che parlano di sventure, di malanni, di flagelli e di morte, acquistano cifre desolanti. Ma le tinte vivide ed in-

dimenticabili, con le quali Andrea Ferrannini, il coltissimo professore di Patologia, allora valoroso campione del nostro Istituto, presentava al I Congresso antimalarico di Foggia tale interessante capitolo della patologia malarica, c'impongono il silenzio. E diamo perciò la parola all'Illustre Clinico di Camerino:

E il vero, illustrato dalla indagine medica, ricorda, anzitutto, che i danni della infezione palustre non vanno misurati semplicemente dalle statistiche della mortalità per la malaria e dalle percentuali di attaccati da questa infezione. Con sifatti criteri, troppo unilaterali, si sostrarrebbero al compito del male proprio quegli individui che più insistentemente ne hanno risentita l'azione, per quanto non muoiano, magari por malaria nè ne presentino le manifestazioni cliniche, che più comunemente autorizzano la diagnosi o attraggono la mente ancora del profano, per la violenza di attacco del parassita e per la scenografia di risposta dell'organismo.

Sondiamo, intanto, le caratteristiche della vita di ogni giorno in questi individui, che di primo acchito sembrerebbero non malarici, e rinveniamo, con sorpresa, le stimmate della degenerazione antropologica più grave, come quella che inflessibilmente non risparmia alcun organo o tessuto, non si lascia imporre nè da età, nè da sesso.

Osserviamo, prima di ogni altro, la crescita di questi individui, e l'infanzia già appaleserà le note di profonda distrofia nel sistema osteo-cartilagineo e nella sanguificazione. Il tenero virgulto viene su pallido, terreo, nano, rachitico, ritardato nella dentizione, nella deambulazione, nello sviluppo stesso della favella. Quando del virgulato si accenna il fiore, il marchio di una vecchiaia precoce si disegna sul volto scarno, rattappito, solcato dalle rughe di un tempo, che non ancora si è svolto. L'addome spropositamente grosso, con il torace stretto e lungo, anche a gioventù inoltrata, con gli arti inferiori arrestati nello sviluppo, ricorda il batracio delle paludi, ove alligna il mal seme che intossica tante esistenze umane, mentre la maschera persistente,

tra il malanconico e l'apata, rivela la incoscia reazione dello individuo a tanta jattura.

E la tinta smorta delle gote si conserva ancora, e più spicca, quando il rimescolio di tutto l'essere, alla schiusa della pubertà dovrebbe imporporarle, e anche la fanciulla, sebbene più che quindicenne, resta orba dei segni spiati tuttodì con petula insistenza dalla madre in ansia continua, sul primo sbocciare di quella funzione, che legittimi l'orgoglio di trasfondere nel corpo sociale un altro essere procreatore.

Il più delle volte, si aggiunge la irrisione di uno strano ingrasso, che distende le membra idropiche e il volto clorotico, e, anche se la mestruazione, per quanto stentata, alla fine si appalesa, le statistiche vanno provando nelle donne delle regioni, ove la malaria regna endemica, da epoche lontane, con quanta frequenza si notino i parti prematuri, gli abborti, le distrofie infiammatorie delle placenta, le interruzioni della gravidanza, le emorragie puerperali, come il feto, se riesce a vedere la luce, si appalesa ipotonico, flaccido, non meno del ceppo donde è germinato, per poi essere, a sua volta, il primo anello per altra catena di nuovi tormenti e nuovi tormentati, se la sterilità non lo eliderà dal circolo riproduttivo, come segno del massimo inadattamento dell'individuo.

Nè può essere diversamente, se, anche nelle forme comuni, la malaria non attacca semplicemente il globulo rosso, e il sistema ganglionare simpatico, ma perturba, non meno potentemente, organi impegnati nelle funzioni più importanti: basta citare il midollo osseo, la milza, il fegato, a prescindere dal grande intermediario, e collettore della colonia organica, ch'è il sistema nervoso.

Quale meraviglia, perciò, che, per opera della tossi-infezione, se lenta e subdola, ma insistente, pertinace, fatta seconda natura perchè endemica, da cinquantenni, risultino strozzate e atrofizzate da sclerosi la tiroide, la ghiandole sessuali, le capsule surrenali ed altri organi a secrezione interna, spiccatamente impegnati nella crescita e nel resto della vita, epperò anche l'età adulta,

questa che dovrebbe essere il meriggio della capacità produttrice dell'individuo, si trascini come un'altra morta, per fiacchezza di risposta o di resistenza nelle richieste ad ogni sorta di lavoro? La stessa impulsività nel carattere morale, sino al climax della deliquenza nata, che parrebbe stampare un marchio d'infamia indelebile, sulla fronte del nostro Mezzoggiorno, è semplicemente altra testimonianza di profonda anomalia antrapologica, per deficienza nella funzione inibitrice di quei centri cerebrali superiori i quali, perchè di acquisto più recente, sono scarsamente allenati verso le funzioni organiche collettive, se di data antica, e tale è appunto la funzione generale di protezione e di difesa contro le infezioni. I lobi prefrontali, come ogni altra parte del cervello più evoluta, perciò stesso, innanzi agli attacchi della malaria, se insistenti per intiere generazioni, debbono sentirsi mancare le forze e obbligati alla resa, molto prima di altre parti della colonia organica, di origine più antica, opperciò più agguerrite per quel genere di lotta.

Che monta, perciò, se giunta finalmente la sera di esistenze così degenerate della malaria, lo Stato Civile ne registri l'occaso con la etichetta di altra infezione o malattia, che, non meno efficacemente della malaria è riuscita a polverizzare quell'organismo, pervertito in guisa da essere disposto in ogni istante alla resa ed alla reversione atavica verso la vita minerale, quando le stesse statistiche, simultaneamente segnano l'alto tasso della mortalità e morbilità generale delle regioni a malaria endemica, per ogni altra specie di condizione patologica, e quando il giovane delle Puglie si presenta alla leva militare in condizioni tali d'inferiorità antropologica complessiva, da essere nientedimeno che del 77, 50 % la proporzione di non idonei nel Comune di Calimera (Circ. di Lecce) per i nati del 1883, secondo le cifre ufficiali, e quando nella sua « Antropometria Militare », pubblicata nell'anno 1906, il Maggiore Medico Livi fa noto che la mortalità generale dei soldati sotto le armi, come media degli anni 1901 a 1903, segna il massimo del 28,72 %₀, proprio per quelli reclutati dalle Puglie? »

Non ripetiamo, adunque, quanto abbiamo precedentemente detto. Precisando la geografia della malaria nel Mezzogiorno di Italia, abbiamo visto come vi sia tanta malaria nel nostro Mezzogiorno, quanto non ve ne sia in tutta Italia; e via via, nel primo numero del nostro Bollettino, abbiamo dato il quadro, più o meno esatto, di tutti questi effetti sociali della malaria. Nella larga esposizione delle cause sociali, abbiamo, involontariamente, meglio colorito simili effetti, pei quali noi, sempre e dovunque, ci troviamo a sostenere la questione della malaria come una questione eminentemente meridionale.

La notoria miseria economica delle provincie meridionali, se non è propriamente e solamente l'effetto diretto della malaria, che obbliga all'abbandono delle terre, è, in gran parte, anche il risultato dell'apatia, della debilitazione, per cui le classi lavoratrici non possono imporre a sè ed ai padroni i nuovi ed evoluti sistemi di produzione agricola, riducendosi ad una triste rassegnagnazione, che è la più forte sostenitrice della nostra miseria. Su questa tesi ci siamo già fermati, ripeto, a proposito delle cause sociali della malaria.

Lo stesso analfabetismo, abbiamo visto, è, in parte, il risultato di quest'apatia, di quest'indifferenza, di questo cretinismo, che la malaria produce.

E così, la mancanza di spirito di organizzazione—poichè di organizzazione nel Mezzogiorno vi è quasi mancanza assoluta — è la conseguenza ineluttabile di tutte queste precedenti condizioni. Nelle Puglie — è vero -- vi è sviluppata l'organizzazione economica, ma essa è determinata esclusivamente dell'agglomeramento di popolazione e, quindi, dall' esistenza dei salariati in enorme numero, condizione che manca nelle altre provincie. Ho dovuto constatare che, ai lavoratori pugliesi manca assolutamente quel lampo d'energia, di forza, di volontà, di entusiasmo che caratterizza, invece, i contadini Abruzzesi, Siciliani e Calabresi, meno malarici dei Pugliesi, specie quelli dei monti! Quelli che

conservano ancora nel sano organismo una mente più sana ed una gagliarda resistenza. La incalzante miseria comune ha più facilmente spinto i pugliesi all'organizzazione, suggerita appunto dal numero che da sè stesso crea una viva forza. Parimenti deve dirsi dell'organizzazione politica.

Il latifondo, il classico latifondo meridionale, abbiamo visto come è che rappresenti insieme, causa ed effetto della nostra malaria, e quale, per conseguenza, sieno le condizioni dell'agricoltura meridionale e quindi nazionale, se in tutte le provincie meridionali v'è una media intensità malarica dell' 85 %, ciò che, per una regione eminentemente agricola, rappresenta un'autentica ed immane sciagura; senza dire come, oltre ai contadini, che sono la grande macchina produttrice di tutte le ricchezze meridionali, anche i pochi lavoratori adibiti alle industrie, giacciano sotto il pericolo permanente dell'infezione o sono anch'essi fatalmente colpiti. Dai nostri calcoli abbiamo visto come in tutto il Mezzogiorno peninsulare e nella Sicilia, circa 8 milioni di persone siano soggette all'infezione malarica ! !

Certe statistiche, compilate a tesi prestabilita, vorrebbero dimostrare — nientedimeno — che i colpiti di malaria, in tutta Itatia, non abbiano mai oltrepassato i 200.000. Ebbene, da un calcolo approssimativo, fondato su piccole medie provinciali, veniamo ad una conclusione la quale dice come, 200.000 persone vengano infallibilmente colpite di malaria, ogni anno, nel solo Mezzogiorno d'Italia.

Le identiche statistiche vorrebbero parimenti dimostrare come, in tutta Italia la mortalità per malaria, che una volta ascendeva a 15000 morti, sia discesa a 3600 morti soltanto.

Una elementare dimostrazione di clinica può facilmente dimocome, su 5000 morti, per esempio, nelle sole Puglie, 3600 siano stati preparati esclusivamente dalla malaria! E verrebbe semplicemente così esaurita la mirabolante cifra, fatta apposta per dimostrare... la efficacia d' una *profilassi* , la quale avrebbe la virtù d' impedire solamente la morte per malaria , ma non i

casi di malaria!.. Qualunque buon medico pratico pensi che per morti di malaria non devono considerarsi solamente i decessi per perniciosa, quelli soli — e spesso neppure — che vengono denunziati alla pubblica autorità, ma che, invece, la malaria è la causa principale del maggior numero dei morti, in un paese malarico, morti che vengono messi sotto la ingenua etichetta di una qualunque infezione secondaria (e si compie così un tradimento contro la scienza, la logica, l'umanità); chiunque pensi, come la malaria sappia insidiosamente nascondersi nell'organismo umano, praticando una demolizione completa, una volta che vi è penetrata; chiunque pensi come tutte quante le successioni morbose della malaria, le profonde degenerazioni che essa produce, le complicanze, gli oscuri postumi e tutte le interminabili latenti e patenti forme cliniche, che abbiamo da poco rapidamente esaminate e che rappresentano campo fecondo a tutte quante le secondarie infezioni, offrendo a queste facile occasione per esiti letali, non può certo accertare con leggerezza la turlupinatura impastata colle cifre riportate.

Nascondere questa grande verità, significa nascondere la enorme gravità del disastro igienico, economico e sociale che, fatalmente, continua a produrre la malaria specie nel nostro Mezzogiorno.

E non vale che le più pubbliche statistiche governative, quelle che dovrebbero dare l'affidamento migliore per l'avvenire costituzionale del nostro paese, voglio dire, le cifre della leva, sieno appunto nei nostri paesi, di un risultato spaventevole. Abbiamo citato esempi di paesi, dove, fra cento giovani, appena tre o quattro sono stati dichiarati abili pel servizio militare. Senza dire come qualunque calcolo sulla produzione economica delle nostre provincie — rappresentato dal numero delle giornate di lavoro perdute per il periodo acuto della malaria, dal cattivo lavoro prodotto dagl'individui affetti da malaria cronica, ecc. ecc.—ascenda ad una cifra ancora elevatissima. Per questi calcoli non bisogna tener conto di qualche anno di lieve epidemia, che rappresenta la manifestazione benigna del malefico genio epidemico della malaria.

Noi non vogliamo tener conto alcuno dei comuni dati statistici pubblicati dal 1887 fin quì, e che riguardano la morbilità e mortalità per malaria (malaria acuta e cachessia palustre); noi sappiamo come siano stato sempre e come vengano compilate tuttavia le statistiche ufficiali. Per noi, neppure quelle poche compilate in questi ultimi anni per le ferrovie, hanno alcun valore assoluto. I danni fisici, economici, morali e sociali della malaria devono essere riguardati in modo più complesso e completo di come fin'oggi, non si sia ancora fatto.

Come triste irrisione, a tutto questo sterminato mondo di vite umane in permanente sfacelo organico e che trascina l'economia del paese in non meno grave sfacelo economico e morale, si aggiunge, nelle provincie meridionali, una natalità esorbitante, la quale, confermando ufficialmente—in politica—il proletariato sacro nella letteratura di sociologia moderna, conferma — nel campo della scienza pura—le fatalità della vita: i malarici, per un morboso eretismo genitale, notissimo in patologia — oltre che per l'impellente bisogno di trovare sotto i guanciali almeno una pausa di godimento, in mezzo alla turba di sacrifizi che impone una vita di privazioni e di lavoro — producono numerosa figliolanza. I comuni annuari di statistica rilevano i dati altissimi di natalità in alcuni fra i più malarici comuni del Mezzogiorno. Parrebbe che la Natura, provvidenziale, volesse subitamente sostituire nuove creature alle vecchie creature distrutte. Ma vi è che, a questa natalità alta, segue infallibilmente una altissima mortalità infantile. Abbiamo già citati dei paesi, dove su 1000 nati in un anno di epidemia, si sono verificati 900 morti degli stessi. Si affaccia a questo punto il problema dell'ereditarietà malarica, che resta tuttavia irrisoluto. Certo è, che abbiamo visto noi numerosi feti, nati da genitori malarici, con enormi tumori di milza, e, in qualche caso, abbiamo perfino (Trinitapoli) trovato il parassita della terzana. Ma per ora non vogliamo inoltrarci in simile disquisizione.

Nè ci prolunghiamo ulteriormente nella determinazione degli effetti sociali, anche perchè, a questi effetti sono state di già dedicate altre pagine (39-47) del presente volume.

Prima di chiudere il presente volume dobbiamo, invece, prospettare la continuazione del nostro lavoro generale sulla malaria, il programma del libro che seguirà immediatamente a questo; chè questo apparirebbe troncato, senza l'annunzio di una continuazione.

Detta l'importanza scientifica e sociale della malaria, determinate le cause, precisati gli effetti, è logico che ne siano annunziati i rimedii.

I rimedi, così come vengono da noi intesi e voluti.

Ma è facile comprendere come—date le enormi ambiguità tuttavia esistenti sull'etiologia della malaria, sulla sua patogenesi e sull'epidemiologia—la profilassi e la cura della infezione non abbiamo potuto avere fin'ora un indirizzo sicuro ed infallibile.

Con questa triste aggiunta che, scesi nel campo pratico ed essenziale della questione, numerosi fattori psicologici e personali scolastici e scientifici, economici e politici hanno, in questi ultimi anni, enormemente contribuito a stabilire, nel campo della lotta antimalarica, un confusionismo spaventevole, il quale ha spesso dato trionfo a vedute molto unilaterali, a sofismi inesplicabili.

Sè è così rumorosamente annunziato—annunzio, financo, legislativo — che la profilassi chininica avrebbe, senz'altro, redenta l'Italia dalla malaria.

Da qui, dunque, è che bisogna pigliare le mosse per addentrarci nella interessante discussione dei rimedi curativi e profilattici contro il vetusto e feroce morbo che dissangua e demoralizza gl'italiani.

Ma urge sbarazzare la via da ogni falsa barriera, per procedere dritti verso la precisione dei veri mezzi di nostra redenzione.

Si rende perciò indispensabile, un acuto e fermo lavoro di cri-

tica, che porti chiara luce sull'argomento; indispensabile riordinare il buon contributo a favore dei sani postulati scientifici che devono fissare le precise linee per un'infallibile lotta.

Questo, in complesso, è il contenuto del libro che segue subito a questo primo volume su la Malaria nel mezzogiorno, libro dedicato principalmente a la profilassi chininica — riguardata con serenità e con rigore nel campo della scienza e nel campo della pratica — libro scritto in collaborazione con uno dei più autorevoli sanitarî ed uno dei più esperti ed apprezzati studiosi della malaria del Mezzogiorno: il dott. Antonio Tropeano, che da ben quindici anni esercita la professione sulla riviera Ionica e che, un tempo entusiasta propugnatore della profilassi chininica, oggi rivela, col sottoscritto, la profonda disillusione imposta dalla esperienza e dallo studio.

L'apparizione di un libro sulla profilassi chininica, avrà, in questo momento, le più diverse e contradditorie accoglienze.

Noi siamo a ciò preparati.

La classe sanitaria italiana, di fronte alla lotta contro la malaria, resta ostinatamente suddivisa in partiti scolastici e scientifici che non potranno concordemente giudicare una pubblicazione la quale pretende di portare, nel suo modesto, ma rigido svolgimento di fatti, una sicura luce su ciò ch'è il contenuto scientifico di un'istituzione sociale conclamata perfetta ed incensurabile e sulla praticità dell'istituzione stessa.

Redatta, questa pubblicazione, fuori da ogni influenza partigiana e da ogni protezione e suggestione personale, alla stregua di una critica serenissima e di uno studio sperimentale e compilativo severo ed onesto, deve necessariamente rappresentare il legittimo pensiero di quanti medici di zone malariche, di quanti studiosi di malaria, non abbiano mai ceduto alle coreografiche rappresentazioni dimostrative di questa o di quella sponda, ma hanno, invece, seguito la placida corrente della logica, della storia, della scienza e della pratica.

Abbiamo visto in questi ultimi anni moltissimi medici propu-

gnare e seguire con fervente entusiasmo la profilassi chininica: noi stessi — abbiamo detto – siamo stati, per alcuni anni, degli appassionati sostenitori di questa profilassi.

Ma lo studio e la pratica oggi a noi impongono di rinnegare alla chinina decisamente ogni valore profilattico, e rinnegare parimenti la pratica applicazione di una profilassi sociale medicamentosa. La illusione, la suggestione e la incompleta conoscenza di fatti mantiene ancora molti medici in una direttiva sbagliata, ch'è pur sanzionata da una legge di Stato. Ma la grande parte dei medici, una volta, come noi, sostenitori della profilassi, oggi sono più di noi miscredenti o delusi.

Nè si dica che la profilassi chininica sia sostenuta appunto dai medici delle zone malariche—coloro, cioè, che restano i più esperti conoscitori del nostro argomento. Fra questi medici, delle zone malariche non vi è chi scriva le proprie osservazioni.

Molte relazioni apparse negli *Atti della società per gli studi della malaria* sono state compilate da questi medici; ma queste relazioni appunto sono quelle che più decisamente colpiscono la profilassi chininica. È quanto vedremo nel corso della nostra pubblicazione.

Un fatto noi dobbiamo dolorosamente constare ed è questo: la profilassi chininica si è in Italia elevata su di un castello di autentiche illusioni, fomentate inopinatamente da uomini partigiani, da partigiani interessi e da quisquiglie personali.

Un altro fatto dobbiamo subito consacrare ed è questo; che da ogni disquisizione decisiva sulla profilassi chininica vogliamo risulti più poderoso il valore terapeutico del chinino e questo soltanto!

Vogliamo dividere nettamente il valore profilattico dal valore curativo di un tal rimedio, affinchè il fallimento ineluttabile di una profilassi chininica, non parti male, nel concetto delle popolazioni, all'efficacia curativa mai abbastanza decantata del chinino stesso. Riguardata solamente così l'opera nostra deve apparire, oltre che doverosa, salutare per la scienza e per l'umanità.

E questa nostra opera non deve essere giudicata temeraria. Chè

non vi è nulla di temerario nelle nostre intenzioni, le quali — per una inchiesta in tutto il Mezzogiorno d'Italia, quello che può ben offrire un campo di vaste osservazioni a proposito — non sono che le intenzioni della maggioranza dei nostri colleghi, di quelli specialmente che hanno seguito con certo interesse tutto lo svolgersi di queste vicende scientifiche e legislative per la lotta contro la malaria nel nostro paese.

Può dirsi questo l'inizio di un' opera di riscossa, poichè non è giusto e non è umano, illudere più lungamente le popolazioni malariche con una profilassi che non è profilassi, ed è questo un inizio che avrà presto la sua continuazione, mercè l'autorevole intervento di maestri e di scienziati, i quali intensamente lavorano sull'argomento.

Ed è questa continuazione che noi attendiamo, lieti soltanto di avere, con coraggio, iniziato quella discussione che deve definitivamente troncare le turlupinature scientifiche e legislative in cui da più anni ormai si va cullando il popolo d'Italia.

Vi sono, adunque, molte ragioni, e di varia indole, che ci sospingono a questo lavoro.

E la prima fra tutte è questa, che, trovandoci noi, in questi ultimi anni, sul campo pratico , a seguire con piena fede , ogni reale risultato della profilassi chininica sperimentale e della profilassi chininica sociale, ed essendo venuti, per stridente prova di fatti a delle conclusioni assolutamente opposte agli assiomi scientifici sui quali si è elevata la legge di Stato , sentiamo il dovere di esporre le nostre convinzioni , convalidate , del resto, dalla serena critica di tutto quanto si sia scritto fin'ora riguardo a questa profilassi medicamentosa contro la malaria.

Compiamo volentieri un peccato contro la modestia, asserendo come noi si sia stati fra i primi in Italia a fare le nostre aperte obbiezioni alla profilassi chininica. Uno di noi — il dott. Antonio — fin dal 1905, riguardo alla profilassi chininica, nella sua relazione al Congresso Sanitario di Catanzaro: conchiudeva molto decisamente, affermando, con dati di fatto, come essa pro-

filassi chininica non sia una profilassi! È inutile dire come nessun preconcetto dottrinario e scolastico ci abbia sospinti a tal genere di ricerche ed a tal genere di affermazioni, chè queste sono legittimamente scaturite dalle nostre ripetute esperienze. Ogni nostro giudizio ha la sua nitida base sperimentale. Senza animosità personali per i fautori della profilassi, senza idolatria per alcuno, senza iconoclastie di sorte, è surto in noi impellente il dritto alla critica e l'obbligo della verità. Nè hanno sospeso l'opera nostra gli annunziati danni, derivanti da una simile critica, contro le popolazioni malariche e contro la buona fede degli esercenti in zone malariche, poichè crediamo che, danni maggiori per le popolazioni e per i sanitari possano, invece, derivare dalle illusioni persistenti sul campo della pratica medica e dagli errori scientifici che vi perdurano, sostenuti perfino da una legislazione. A che vale che questa legislazione abbia contenuto eminentemente sociale, se la sua applicazione è assolutamente inattuabile e se, anche attuata, non può raggiungere lo scopo che essa veramente si è prefisso, non avendo la chinina alcuna azione profilattica?

Ma la legislazione raggiunge lo scopo di curare la malaria! Benissimo. Ed è questo che noi vogliamo solennemente riaffermare: riaffermare, cioè, l'azione terapeutica del chinino senza reticenze, senza confusioni, dannose alla nostra causa. Ecco perchè sosteniamo come la legge non sia soggetta alla critica nel suo complesso. Essa racchiude, oltre che una grande speranza per la lotta contro la malaria, in quanto che ci metterà — migliorata nelle sue disposizioni — in grado di curare effettivamente la malaria. una grande promessa racchiude, ed è quella di un avviamento verso quella medicina sociale che, ormai, raccoglie le migliori aspirazioni di tutti gli studiosi e di tutti i legislatori, per il miglior bene dell'umanità.

Il fallimento della profilassi chininica — si dice — porterà un beneficio all'industrialismo farmaceutico! Ma i medici, forse, forse gli studiosi, debbono tener conto delle sorti delle aziende di Stato e delle aziende private per regolare i risultati delle loro

osservazioni? Una qualunque accusa, a spunti commerciali, non ci tange! Abbiamo la coscienza nitida e l'animo molto tranquillo: nessuna accusa ci colpisce. D'altro canto, la discussione, da noi promossa, si è oggi così avanzata, e ad essa pigliano ormai parte tante autorità scientifiche e tanto numerosi medici pratici, che la necessità di continuare e meglio precisare e definitivamente risolvere il dibattito, si rende davvero impellente.

Non vi è più chi non veda l' incompiutezza e l'unilateralità del presente indirizzo profilattico della malaria; senza dire, come la tradizione, la storia, e l'esperienza siano contro questo indirizzo risolutamente contrarie. L'enormità dell'errore si rivela nel passaggio banale e raccapricciante compiuto dalla scienza e dalle leggi in questi ultimi anni: si è quasi completamente abbandonata la bonifica del suolo, che, comunque e dovunque resta sempre la causa primissima della nostra sciagura, per attuare la bonifica dell' uomo; si è, cioè, passati dalla logica repressione delle cause, alla vana repressione degli effetti!

La stessa profilassi meccanica, ch'è pure la legittima filiazione dell'esclusivismo della dottrina zanzaro-malarica, non è che una profilassi unilaterale ed irrisoria; la profilassi chininica, poi, ha una nascita assolutamente illegittima, oltre che tardiva, tale, da far rilevare tutti gli antagonismi e le antinomie che l'hanno accompagnata nella sua genesi meramente psicologica e politica!

Sono notorie le difficoltà degli studii sulla immunizzazione dell'organismo umano contro la malaria; la mancanza di esatte conoscenze sulla patogenesi dell'infezione; la ignoranza del meccanismo di azione dei germi patogeni nel determinare le varie forme cliniche; la completa ignoranza intorno alla genesi della immunità innata ed immunità acquisita per la malaria, etc. Sono notorî gl'insuccessi delle ricerche degli elementi biochimici prodotti dall'infezione e degli antagonisti e delle altre ricerche sulle proprietà del sangue e del siero dei malarici; i tentativi semi-empirici di immunizzazione biologica contro la malaria, onde non si sa ancora se parlarsi di immunizzazione batterica, tossica o mista, se pur di immunizzazione possa parlarsi. L'impossibilità, allo

stato attuale della scienza, di tentativi di una razionale immunizzazione biologica contro la malaria, è assodata.

Ma se l'immunizzazione dell'organismo contro le infezioni per mezzo dei medicinali è ancora un *desideratum*?! L'attivo presente della farmacologia è questo: vi sono pochi specifici, nessun profilattico. I tentativi empirici di profilassi, con medicinali diversi, sono stati in ogni tempo innumerevoli, ma non hanno mai dato alcun risultato. Esperimenti eseguiti nello scorso secolo e che pareva dessero una ferma speranza sull' argomento, sono egualmente riusciti vani. L'arsenico e il chinino, dopo una lunga rassegna di medicinali, erano apparsi i soli superstiti della profilassi chimica della malaria. Le diversità ed inconcludenze dei risultati e degli esperimenti e la diversità ed opposizione di giudizii hanno determinato delle diatribe molto istruttive fra i migliori malariologi italiani. Da queste ora, infine, risultato come l'euchinina ed il bleu di metilene fossero i soli profilattici meravigliosi, di contro a l'opinione di un anonimo contro l' uso profilattico del chinino; quello stesso che oggi non trova che il chinino, unico e solo profilattico universale, nel chinino solo riaffermando la redenzione d'Italia e di tutto il mondo malarico !...

Vero è, che la profilassi chininica manca di base sperimentale. Il giudizio dei più autorevoli farmacologi e dei più illustri clinici sull'azione profilattica del chinino è stato sempre negativo. Consultando tutti i trattati di farmacologia e di terapia, non si trova alcun argomento in sostegno della profilassi.

Gli esperimenti del Celli e del Gualdi e gli esperimenti del Purgez, sono così pochi e così poco validi, da non bastare in alcun modo a sostenere un'istituzione qual'è questa della profilassi chininica. L'inefficacia dell'azione profilattica del chinino è anche desunta dagli esperimenti sugli emosporidii; dagli esperimenti in vitro e dagli esperimenti in vivo — pochissimi esperimenti — non vi è da trarre alcuna conclusione pratica.

Dalla notoria azione fisio-biologica del chinino; dal modo come il chinino viene eliminato, da tutte le esperienze di autorevoli studiosi — Kerner, Thau, Kleine, Garofalo, Merkel, Personne, Ma-

riani etc. etc.,—risulta ben chiaro — ad onta delle piccole contraddizioni — come, in realtà, il chinino manchi di azione cumulativa e come il mitridadismo dell'uomo pel chinino sia insussistente.

Non dovrebbe parimenti ammettersi un mitridatismo dei parassiti? Infine, le crescenti dosi terapeutiche a cui si è costretti ricorrere nei chininizzati e i tristi effetti dall'uso protratto del chinino nell'organismo umano, fanno facilmente suggerire una maggiore prudenza in quanto riguardi la troppo larga e continua somministrazione del preziosissimo alcaloide. Le osservazioni del Gabbi, a tal riguardo, e le nostre osservazioni, fatte in un quinquennio di chininizzazione, confermano e giustificano l'allarmo.

Vero è, che la profilassi chininica manca di sanzione statistica. Le prove dell'efficacia della profilassi sono state affidate agli esperimenti campestri. Gli esperimenti clinico-statistici sono stati eseguiti, dalla maggioranza degli studiosi e dei pratici, in modo bislacco e ridicolo: quasi sempre la direzione tecnica degli esperimenti è stata affidata a capi d'opera, a contadini, a mandriani, ad inservienti od a persone egualmente ignoranti ed inesperte; la distribuzione e somministraziono di chinino è stata sempre e dovunque, disordinata, saltuaria, insufficiente, irrisoria, per servire ad una profilassi, secondo le vedute norme profilattiche; il numero dei realmente *profilassati* non ha corrisposto mai mai al numero di *dichiarati profilassati*, al numero ideale, cioè, di questi così detti profilassati; numero fabbricato apposta per dimostrare l'efficacia della valuta profilassi chininica.

Senza dire, come gli stessi calcoli, fatti fra i così detti profilassati ed i controlli, non diano, per sè stessi, delle cifre confortanti per la profilassi stessa, quando questa avrebbe soltanto evitato il 2 % appena di casi di malaria! Nè devono pigliarsi ad esempi i campi dell'alta e media Italia, dove la malaria è sempre assai più mite che nell'Italia meridionale, da dove noi abbiamo tratto ragione di simile disquisizione critico-sperimentale.

Nè deve più pigliarsi ad esempio l'oasi della profilassi chininica. Vogliamo dire, l'Agro Romano, dove convengono le energie

più diverse della Capitale, per scongiurare il vergognoso flagello che la Capitale brutta.

Si è sempre trascurato lo studio degli elementi epidemiologici indispensabili, non sappiamo se per un errore di metodo o per effetti di suggestione; mentre il rapporto tra quantità di chinino somministrata e variazioni epidemiche, non è, in nessun luogo, mai esistito. Nei cinque anni di nostra profilassi, ciò è stato pienamente riaffermato.

Gli Atti della Società per gli studî della malaria, quelli che dovrebbero sostenere la infallibilità della profilassi chininica, sono quelli, invece, che più orrendamente tale profilassi violentano. È indiscutibile il valore di alcune monografie scientifiche in tali Atti contenute; come è indiscutibile il pregevolissimo contributo da esse dato all'etiologia ed epidemiologia della malaria; ma una serena disamina della grandissima parte di tali monografie rileva a chiara luce, gli enormi errori di calcolo, le contraddizioni, le inconcludenze, le omissioni o le inverosimiglianze di che sono impastate!

La profilassi, fatta all'Estero, non ci offre, che una peggiore disillusione. Non sappiamo, in vero, se per tutto questo enorme ed inutile bagaglio, che dovrebbe essere scientifico, si tratti propriamente di errori, d'illusioni o di mistificazioni! Certo, coloro che hanno impresso alla questione un simile indirizzo non hanno, in alcun modo, inteso la loro responsabilità ed il responsabile vero e maggiore, per questa enorme bancarotta della profilassi antimalarica, è appunto l'on. Prof. Celli.

Nè, a sostegno della profilassi, devono, adunque, citarsi le benigne epidemie verificatesi in questi ultimi anni.

Le variazioni dell'intensità delle epidemie sono un fenomeno universale; basterebbe citare le variazioni epidemiche delle più note infezioni, a traverso tutta la storia e tutti i popoli; l'attenuazione e la scomparsa spontanea della malaria nelle varie regioni; la comparsa di essa dove non era esistita od era scomparsa; le variazioni periodiche dell' intensità epidemica nei varî paesi; i ritmici epidemici—ritmi decennali, ritmi quinquennali etc.—

Le variazioni epidemiche da un anno all'altro e nello stesso anno, e così via, per comprendere come il fattore *chinino* sia un elemento trascurabile e nullo nelle variazioni delle epidemie malariche di questi ultimi anni; come le pastiglie di chinino, di fronte al fenomeno biologico universale della malaria, ripetano solamente la favola della mosca che tira il carro! Si sono trascurate tutte le vicende meteoriche; si è trascurato tutto il complesso di cause sociali; si sono confusi gli effetti terapeutici coi voluti effetti profilattici del chinino, pur di vincere momentaneamente una falsa battaglia scientifica e sociale.

Ed è venuta così la legislazione sulla malaria. Essa è inconcludente. L'unica disposizione, veramente utile, in essa contenuta, è quella che concerne la distribuzione gratuita del chinino agli operai infermi.

Non vi sono ferme disposizioni relative alle bonifiche. Questa profilassi del chinino, che dovrebbe essere una profilassi sociale, anche se fosse proprio una *profilassi*, sarebbe sempre una profilassi individuale. Ma perchè elevare proprio una legislazione su corollari scientifici tanto controversi? Non avrebbe avuto altri compiti la legislazione sociale, se la fisiologia e l'igiene sono sature d'indiscutibili norme che, consacrate in leggi sociali, salverebbero davvero le popolazioni, dalla malaria e da molte altre sciagure? Perchè allora, non si è mercurializzata e non si mercurializza tutta l'umanità, per salvarla dalla sifilide?

E intanto, è avvenuto che, in virtù a tale legge — cui è perfino mancata la fondamentale disposizione per un buon servizio antimalarico — tutti i sanitarî, obbligati a lavorare senza un soldo di stipendio, hanno allegramente accontentato sempre le autorità superiori, nutrendo i bollettini di magnifici numeri negativi, e cancellando così la malaria... dalle statistiche ufficiali e riducendo i casi di morte, per questa infezione, a soli 3600, nell'anno 1997!

Ma la legge non ha avuto che un' irrisoria applicazione. È strano il credere di poter chininizzare quotidianamente parecchi milioni di lavoratori, soggetti all'infezione! E, infatti, la voluta profilassi non è stata praticata in nessun comune del Mezzo-

giorno! Gli ostacoli individuali, sociali, economici, amministrativi, sono tali, da non permettere che vani tentativi di spesa e di lavoro improbi!

Interrogati — con nostro *referendum* — circa cinquecento fra i migliori sanitarî del Mezzogiorno, sull'attuabilità o meno della profilassi, hanno, unanimi, risposto in forma decisamente negativa. Dobbiamo curare la malaria, e per la buona cura vogliamo ancora una legge migliore.

E dobbiamo ritornare alla profilassi razionale e radicale della malaria, a quella profilassi pur praticata dagli antichi e abbandonata dai moderni.

Bonifiche! Bonifiche idrauliche ed agrarie. Le poche, fin'ora praticate, hanno dato un insuccesso eclatante, per la irrazionalità, la incompiutezza, la discontinuità, e la cattiva esecuzione dei lavori. Bisogna seguire un indirizzo tutto diverso. Bisogna coordinare tutte le bonifiche, a cominciare dal rimboschimento e finire alle piccole ed ultime arginature, colmate, etc., completando il tutto, con una vasta e contemporanea bonifica agraria. S'impongono la divisione del latifondo, la riforma dei sistemi agricoli, il miglioramento dei patti agrari, la remora dell'emigrazione, la colonizzazione interna, le cooperative agricole, i buoni istituti di credito agrario, la cultura intensiva, la selezione delle produzioni agrarie, la più ampia utilizzazione delle forze animali e delle forze idrauliche, la più facile viabilità ed una comoda ed economica locomozione. S'impone una legislazione sociale che, risollevi fermamente le sorti economiche e morali delle classi lavoratrici, assicurando la igiene delle abitazioni, dell' alimentazione, del lavoro; assicurando, cioè, una educazione tecnica, igienica e civile, che è il solo fondamento di ogni progresso umano. Dovrebbe, quindi, seguire una migliore organizzazione speciale della lotta contro la malaria, la quale organizzazione, abolendo la inutile profilassi dei sani, imponga davvero la cura precoce, rigorosa e completa di tutti gl'infermi, con istituzione di ambulatori e di locande comunali; con una nazionaliz-

zazione del servizio, che assicuri un personale apposito, convenientemente retribuito ed una rigida sorveglianza governativa.

La lotta contro la malaria è urgente. Ed è una lotta che racchiude i più vitali problemi di economia e di politica.

Così come oggi viene pratica, non può risollevare, in alcun modo, le sorti del popolo meridionale. Senza dire, come una disordinata e capricciosa somministrazione di chinino, non accompagnata dall'intelligente sorveglianza dei sanitari, non aiutata da altre risorse economiche e sociali, contribuisca maggiormente a perpetuare quella degenerazione di razza, che deriva da una mancante selezione darwiniana, ch'è la valvola sicura per la rigenerazione dei popoli! Feroce, ma suprema legge umana, fatta di sublime altruismo! Vi è che, o bisogna fermamente salvare gli uomini infermi, con tutte le forze degli uomini sani e delle leggi sane, o bisogna lasciare questi sventurati al grande destino naturale, senza trastullarli in uno stupido e breve prolungamento di una vita martirizzata delle sofferenze, dalle privazioni, dai delirî e delle angoscie, vita in cui altre vite, parimenti disfatte e luttuose, si generano, a rinnegare ogni buona manifestazione collettiva delle famiglie, delle classi, dei popoli.

È un ragionamento che—intendo—può essere trasportato in molti campi della sanità pubblica, ma, di fronte alla nostra questione, conferma come la malaria sia una grande questione di morale, oltre che una impellente questione di scienza ed un grave problema di economia e di politica.

DELLO STESSO AUTORE:

1. Per la lotta contro la malaria. (*La Scheda C.*)
2. Questionario per la campagna antimalarica nelle Puglie.
3. La storia clinica della Capitanata.
4. Le successioni morbose della malaria.
5. La Campagna antimalarica nel Mezzogiorno.
6. La malaria nelle provincie meridionali.
7. Il testo unico per la lotta contro la malaria.
8. Un referendum per la nazionalizzazione della lotta alla malaria.
9. La Nazionalizzazione.
10. Medicina individuale e medicina sociale.
11. Da Bernardino Ramazzini al Congresso di Palermo.
12. Alcune note sull'epidemiologia e profilassi della malaria.
13. Un capitolo di medicina sociale: *La Malaria.*
14. I delitti contro la sanità pubblica (*Conferenza*).
15. Il blocco delle idealità (*Conferenza*).
16. La Tubercolosi (*Conferenza*).
17. La Sifilide (*Conferenza*).
18. La Malaria al Congresso S. Meridionale
19. Profilassi sperimentale e profilassi sociale.
20. Sul fattore sociale della malaria nel Mezzogiorno.
21. Per l'esclusivismo della dottrina zanzaro-malarica.
22. La Malaria nel Mezzogiorno d'Italia.

In corso di pubblicazione:

Per l'educazione igienica popolare: 50 conferenze scientifiche nel Mezzogiorno: *Note, appunti, sommari, brani, giudizii. Vol. di pag. 200.*

in collaborazione col Dott. Antonio Tropeano:

La profilassi chininica nella Scienza e nella Pratica. *Volume di pag. 250.*

in collaborazione col Dott. Giuseppe Sturni:

La Campagna antimalarica nelle Puglie, durante l'anno 1908. Relazione all'On. Prof. P. Castellino, *Vol. di pag. 300.*